

ChondroT 구성약물의 골관절염 관련 국내 연구 동향 - 한의학 학술지를 중심으로

배길준 · 정지원 · 송민영 · 김태광 · 김선중
동신대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

The Domestic Trends of Osteoarthritis-related Research on Each Constituent Herb of ChondroT - Focused on the Journal of Korean Medicine

Kil-Joon Bae, K.M.D., Ji-Won Jeong, K.M.D., Min-Yeong Song, K.M.D., Tae-Gwang Kim, K.M.D., Seon-Jong Kim, K.M.D.

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Dongshin University

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술 사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호 : H13C2285).

RECEIVED September 30, 2015
ACCEPTED October 10, 2015

CORRESPONDING TO
Seon-Jong Kim, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Mokpo Oriental Hospital of Dongshin University, 313 Baengnyeong-daero, Mokpo 58665, Korea

TEL (061) 280-7905
FAX (061) 280-7788
E-mail mofoster@hanmail.net

Copyright © 2015 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The purpose of this study is to analyze the osteoarthritis-related effect of each constituent herb of ChondroT, the herbal medicine that used for osteoarthritis.

Methods We searched osteoarthritis-related studies on each constituent herb of ChondroT via five Korean Medicine web databases. We classified these studies by each constituent herb (*Ostericij Radix*, *Angelica Gigas Nakai*, *Clematidis Radix*, *Lonicerae Flos*, *Phellodendri Cortex*) and researched the osteoarthritis-related effect.

Results We collected 18 studies (two studies of *Ostericij Radix*, five studies of *Angelica Gigas Nakai*, three studies of *Clematidis Radix*, six studies of *Lonicerae Flos*, and two studies of *Phellodendri Cortex*). All of these studies were composed of in vivo and in vitro, and there were six pharmacopuncture experimental study. All experiments showed the significant effects on specific inflammatory mediators.

Conclusions These results suggest that ChondroT will be able to apply to the treatment of osteoarthritis through continuous research and development. (**J Korean Med Rehab 2015;25(4):55-63**)

Key words ChondroT, Osteoarthritis, Domestic trend

서론»»»»

나이, 성별, 과체중 또는 스트레스 등이 위험 인자로 작용하는 골관절염은 퇴행성 관절질환(degenerative joint disease)이라고도 하며, 국소 관절의 점진적 연골 소실 및 이차적 변화를 야기하는 질환이다¹⁾. 국소 관절의 통증이 가장 흔한 증상이며, 질병이 진행됨에 따라 관절액 증가로 인한 부종, 운동장애, 연관통 등의 증상이 발생하기도 한다²⁾. 골관절염의 진행을 막을 수 있는 방법은 아직 없으며¹⁾,

보존적으로 비약물치료를 기본적으로 실시하되 필요시 비스테로이드성 항염제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 아스피린 등의 약물과 관절내 스테로이드 주사 치료를 병행하기도 하고³⁾, 의학적 금기사항이 없고 기능이 심각하게 저하되어 있는 경우는 수술적 치료를 고려하게 된다¹⁾. 하지만 스테로이드 주사는 체중부하 관절에서는 두 번 이상은 피해야 하며, 상기 경구약은 간, 신장, 위장 부작용이 흔하게 발생하는데³⁾, 골관절염의 가장 중요한 위험인자가 노화¹⁾라는 점을 감안하였을 때, 치료

외적인 부작용을 고려하지 않을 수 없다.

한의학적으로 골관절염은 痺症의 범주에 속하여 膝痛, 膝疼痛, 膝腫, 鶴膝風, 膝痺 등으로 표현되며, 슬관절, 근육 등에 疼痛, 疝痛, 麻木 등의 증상과 관절의 屈伸不利 등을 수반하게 된다⁴⁾.

골관절염에 대한 치료는 한의학적으로도 많은 연구가 이루어지고 있는데, ChondroT는 강활, 당귀, 금은화, 위령선, 황백으로 구성되어 현재 관절질환 치료를 위해 개발 중에 있는 처방으로 “治風濕相搏, 肢節腫痛, 不可屈伸”의 효능이 있는 대강활탕⁵⁾과 “治濕熱脚氣腫痛諸症”의 효능이 있는 청열사습탕⁵⁾을 합방하여 백출, 소엽, 빈랑, 지각, 향부자를 去하고 등심, 조각자, 금은화, 포공영을 加한 후 최적화 과정을 거쳐 선정된 5개 약제로 구성되었다. 선정 과정에서 약제 구성의 최적화를 위해 전통 중의학 통합데이터베이스(traditional chinese medicine integrated database, TCMID)를 통해 개별 한약재의 성분 데이터를 수집하고, 비교 독성유전체학 데이터베이스(comparative toxicogenomics database, CTD)를 통해 수집한 성분들이 표적하고 있는 유전자 데이터를 수집하였으며, 인간유전자 데이터베이스(genecards database)를 통해 관절염에 관련된 유전자를 수집하여 개별 한약재와 관절염 연관 유전자들 사이의 관계성을 파악하는 유전자정보처리(bio-informatics) 기법을 이용하였다.

처방 구성을 살펴보면 강활은 散寒, 祛風, 除濕, 止痛의 효능이 있어 風寒濕邪로 인한 關節疼痛을 치료할 수 있고, 당귀는 甘溫한 성미를 가지고 있어 祛風濕藥과 배합하여 風濕痺痛을 치료한다고 하였으며, 금은화는 清熱解毒의 효능이 있어 소염작용을, 위령선은 辛散溫通하고 性急善走하여 風濕痺痛, 筋脈拘攣, 關節屈伸不利, 肢體麻木 등을 치료할 수 있고, 황백은 清熱燥濕, 瀉火解毒하는 작용이 있다고 하여⁶⁾, 개별 약물을 효과적으로 응용한다면 골관절염의 치료에 효과가 있을 것으로 사료된다.

이에 저자는 관절질환 치료제로 개발 연구중에 있는 ChondroT의 개별 약물들과 관련된 골관절염 연구들을 분석함으로써 본 약물들의 골관절염 치료 근거를 확립하기 위해 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법»»»»

1. 논문 검색

자료 검색은 전통의학정보포털시스템(<http://oasis.kiom.re.kr>), 국가과학기술정보센터(<http://www.ndsl.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 한국학술정보(<http://kiss.kstudy.com>), 한국교육학술정보원(<http://www.riss.kr>)의 5개 데이터베이스를 이용하여 발표시기 및 유형 등을 고려하지 않고 ChondroT의 구성 약물인 “강활”, “당귀”, “위령선”, “금은화”, “황백”의 검색어로 각각 진행하였다.

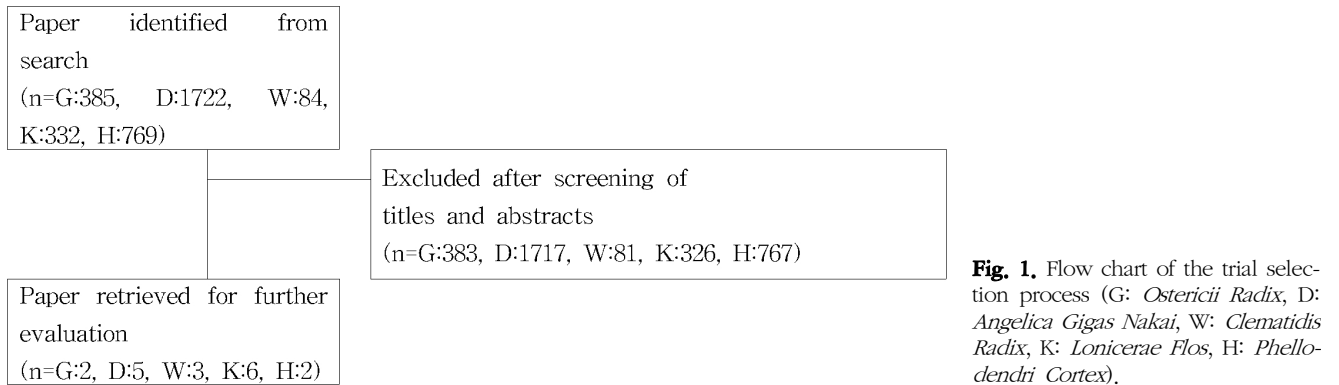
2. 연구대상 선별

주 저자를 제외한 3인의 독립된 저자가 1개 또는 2개의 구성 약물을 담당하여 각각의 검색어로 검색된 논문 중 한의학 학술지의 논문을 선별한 후 중복되는 논문을 배제하는 1차 선별과정을 진행하였다. 주 저자는 1차 선별과정 후 남은 논문들의 제목 및 초록을 검토하여 “관절”, “염증”, “퇴행”, “항염” 등 골관절염과 관련한 주제를 포함한 논문 및 위 주제와 관련한 논문을 선별하는 과정을 진행하여 약재별로 논문을 최종 분류하였다. 위 약재가 단일로 사용되지 않은 논문, 중설논문 등 단일 약재의 효능을 조사하기에 적합하지 않은 논문은 연구대상에서 배제하였다.

결과»»»»

1. 연구대상 선정 결과

5개의 데이터베이스 검색 결과 데이터베이스간의 중복된 논문을 포함하여 “강활”의 검색어로 총 385건, “당귀”의 검색어로 총 1,722건, “위령선”의 검색어로 총 84건, “금은화”의 검색어로 총 332건, “황백”의 검색어로 총 769건이 검색되었으며, 위의 선별 과정을 통해 최종적으로 “강활” 2편, “당귀” 5편, “위령선” 3편, “금은화” 6편, “황백” 2편 등 총 18편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

**Table I.** Summary of Osteoarthritis-related Research on Each Constituent Herb of ChondroT

No.	First Author (Year)	Title	Journal
1 ⁷⁾	Park CW (1998)	The effect of Phellodendri Cortex aqua - acupuncture pretreatment at rabbit knee joint arthritis on the reduce of inflammation content induced by lipopoly saccharide	Journal of Korean Acupuncture&Moxibustion Society
2 ⁸⁾	Jang SI (2002)	Anti-Inflammatory Effect of Ethanol Extract of Angelica uchiyamana in Activated Murine RAW 264.7 macrophages	Korean Journal of Oriental Medical Prescription
3 ⁹⁾	Yu S (2004)	Effect of CR (Clematidis Radix) on Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic in Animal Model.	Journal of Korean Medicine Rehabilitation
4 ¹⁰⁾	Lee DE (2005)	Inhibition of Lipopolysaccharide-Inducible Nitric Oxide Synthase, TNF- α , IL-1 β and COX-2 Expression by Flower and Whole Plant of Lonicera japonica	Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology
5 ¹¹⁾	Yang KJ (2005)	Effects of Clematis mandshurica Rupr. on Nitric Oxide Synthase in the Periaqueductal Gray of Collagenase-induced Rat Osteoarthritis Model	Korean Journal of Meridian&Acupoint
6 ¹²⁾	Yun YG (2007)	Inhibitory Effect of Aqueous Extract from Lonicera japonica Flower on LPS-induced Inflammatory Mediators in RAW 264.7 Macrophages	Korean Journal of Herbology
7 ¹³⁾	Kim JY (2007)	A Study on the Effect of Herbal-acupuncture with Phellodendri Cortex Solution on Collagen-induced Arthritis in DBA/1J Mice	Korean Journal of Meridian&Acupoint
8 ¹⁴⁾	Park HJ (2008)	Inhibitory Effect of Extract from Ostericum koreanum on LPS-induced Proinflammatory Cytokines Production in RAW264,7 Cells	Korean Journal of Herbology
9 ¹⁵⁾	Kim CM (2009)	The Effects of Different Extracts of Ostericum koreanum on the Production of Inflammatory Mediators in LPS-stimulated RAW264,7 Cells	Korean Journal of Herbology
10 ¹⁶⁾	Ahn SH (2010)	Lonicerae Flos Inhibited COX-2 and MMP-9 in LPS Induced Arthritis of Mouse through Regulation of MIF	Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology
11 ¹⁷⁾	Kim HS (2010)	Effects of flos lonicerae water extract on anti-rheumatoid arthritis	Korean Journal of Oriental Medical Prescription
12 ¹⁸⁾	Ryu MS (2010)	The Effect of Angelica gigas NAKAI Pharmacopuncture at ST36 and BL23 on Freund's Adjuvant Arthritis in Rats	Journal of Korean Acupuncture&Moxibustion Society
13 ¹⁹⁾	Choi YJ (2011)	Effects of Angelicae Gigantis Radix pharmacopuncture on Nitric Oxide and Prostaglandin E2 Production in Macrophage	Journal of Korean of Pharmacopuncture
14 ²⁰⁾	Yun KJ (2012)	Effects of Hot Aqueous and Ethanol Extract from Lonicera japonica Flos on NO and PGE ₂ in Macrophage	Journal of Korean Acupuncture&Moxibustion Society
15 ²¹⁾	Lee JS (2012)	The Effect of Clematidis Radix Herbal-acupuncture Solution, on Collagen, Adjuvant, Lipopolysaccharide and Phospholipase A2 Induced Rheumatoid Arthritis in Mice	Journal of Korean Acupuncture&Moxibustion Society
16 ²²⁾	Kang YG (2013)	A Study on the Inhibitory Effect and Mechanism of Lonicera Japonica on Type I Interferon	Journal of Korean Obstet Gynecol
17 ²³⁾	Han HS (2013)	Anti-inflammatory Effect of Angelicae Gigantis Radix Water Extract on LPS-stimulated Mouse Macrophages	Korean Journal of Herbology
18 ²⁴⁾	Han HS (2013)	Anti-inflammatory Effect of Angelicae acutilobae Radix Water Extract on LPS-stimulated Mouse Macrophages	Korean Journal of Herbology

2. 연도별 분류

본 연구에 선정된 18편의 논문은 각각 1998년도에 1편, 2002년도에 1편, 2004년도에 1편, 2005년도에 2편, 2007년도에 2편, 2008년도에 1편, 2009년도에 1편, 2010년도에 3편, 2011년도에 1편, 2012년도에 2편, 2013년도에 3편이 발표되었다(Table I).

3. 학회지별 분류

선정된 논문은 18편으로 대한본초학회지에서 5편, 대한침구의학회지에서 4편, 대한방제학회지, 동의생리병리학회지, 경락경혈학회지에서 각각 2편, 한방재활의학회지, 대한약침학회지, 한방부인과학회지에서 각각 1편씩 발표되었는데, 학술지별로 분류한 결과는 다음과 같다(Table I).

4. 약재별 분류

1) 강활

강활의 골관절염 관련 논문은 총 2편으로 모두 세포실험 논문이었다. 두 논문 모두 쥐의 대식세포주인 RAW264.7 세포에서 그람 음성균의 외막성분인 lipopolysaccharide (LPS)에 의해 유도된 염증물질에 대한 효과를 알아본 실험이었다. 박¹⁴⁾ 등은 nitric oxide (NO) 생성에 미치는 영향, cytokine 발현에 대한 영향, mitogen-activated protein kinases (MAPKs)의 발현억제 효과, endotoxin shock의 억제 효과 등에 대한 실험을 진행하였으며, 김¹⁵⁾ 등은 NO, prostaglandin E₂ (PGE₂)생성에 대한 효과, inducible nitric oxide synthase (iNOS) 발현에 대한 효과 등에 대한 실험을 진행하였다(Table II).

Table II. Summary of Osteoarthritis-related Effects on *Ostericich Radix*

No.	Subject	Effects
1 ¹⁴⁾	RAW264.7 cells	Inhibit NO, TNF- α , IL-6, IL-10 Inhibit p38, ERK, JNK
2 ¹⁵⁾	RAW264.7 cells	Inhibit NO, PGE ₂ production Inhibit iNOS

NO: nitric oxide, TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, ERK: extracellular signal-regulated kinase, JNK: c-Jun NH2-terminal kinase, PGE₂: prostaglandin E₂, iNOS: inducible nitric oxide synthase.

2) 당귀

당귀의 골관절염 관련 논문은 총 5편으로 4편의 세포 실험과 1편의 동물 실험이 있었으며, 2편은 당귀약침액을, 3편은 당귀추출물을 사용한 실험이었다. 류¹⁸⁾ 등은 당귀약침을 freund's adjuvant로 유발된 백서의 관절염 모델에 주입하여 부종지수, interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등의 변화에 대해, 최¹⁹⁾ 등은 당귀약침액이 대식세포에서 NO 및 PGE₂ 생성에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 당귀 추출물에 대한 연구를 살펴보면 장⁸⁾ 등은 RAW264.7 세포에서 NO 및 TNF- α 의 생성과 iNOS, cyclooxygenase-2 (COX-2) 발현에 대한 효과를 살펴보고, 한^{23,24)}은 두 편의 논문에서 각각 참당귀와 일당귀의 대식세포에 대한 효능을 실험하였다(Table III).

3) 위령선

위령선의 골관절염 관련 논문은 총 3편으로 2편의 동물 실험과 1편의 동물, 세포 동시실험이 있었다. 유⁹⁾ 등은 carrageenan으로 유발된 관절염 모델 흰쥐에 약물을 경구 투여하여 혈액검사 및 진통, 해열작용에 대한 실험을 진행하였고, 양¹¹⁾ 등은 collagenase로 유발된 관절염 모델 흰쥐에 위령선 약침을 투여하여 nitric oxide synthase (NOS)와 neuronal NOS (nNOS) 발현에 미치는 영향을 알아보았

Table III. Summary of Osteoarthritis-related Effects on *Angelica Gigas Nakai*

No.	Subject	Effects
1 ⁸⁾	RAW264.7 cells	Inhibit NO, PGE ₂ production
2 ¹⁸⁾	Adjuvant-induced arthritis rats	Decrease edema rate Increase IFN- γ , TNF- α
3 ¹⁹⁾	RAW264.7 cells	Inhibit NO, PGE ₂ production Suppress iNOS, COX-2 expression
4 ²³⁾	RAW264.7 cells	Inhibit TNF- α , MIP-1 α , G-CSF, M-CSF, VEGF, MIP-1 β , MIP-2, GM-CSF, IL-6, IL-10
5 ²⁴⁾	RAW264.7 cells	Inhibit IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, MIP-1 α

IFN: interferon, TNF: tumor necrosis factor, NO: nitric oxide, PGE₂: prostaglandin E₂, iNOS: inducible nitric oxide synthase, COX: cyclooxygenase, MIP: macrophage inflammatory protein, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, M-CSF: macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor, IL: interleukin, VEGF: vascular endothelial growth factor.

Table IV. Summary of Osteoarthritis-related Effects on *Clematidis Radix*

No.	Subject	Effects
1 ⁹⁾	Carrageenan-induced arthritis rats	Decrease CRP, ESR, WBC Decrease frequency of writhing syndrome Increase threshold of pain
2 ¹¹⁾	Collagenase-induced arthritis rats	Suppress nNOS, NOS expression
3 ²¹⁾	RAW264.7 cells Collagen, adjuvant, LPS, PLA2 induced arthritis	Reduce arthritis index Suppress PLA ₂ , COX-2 expression Decrease PGE ₂ production

nNOS: neuronal nitric oxide synthase, NOS: nitric oxide synthase, PLA₂: phospholipase A₂, COX: cyclooxygenase, PGE₂: prostaglandin E₂.

다. 그리고 이²¹⁾ 등은 RAW264.7 세포와 type II collagen, adjuvant, LPS, phospholipase A₂ (PLA₂) 유발 모델 흰쥐를 이용하였다(Table IV).

4) 금은화

금은화의 골관절염 관련 논문은 총 6편이었다. 6편 모두 LPS로 유도된 RAW264.7 세포 및 관절염 모델 흰쥐를 이용하였으며, 특히 김¹⁷⁾ 등은 collagen 유발 관절염 모델 흰쥐에 동시에 실험을 진행하였다(Table V).

5) 황백

황백을 투여한 골관절염 관련 논문은 총 2편으로, 모두 동물 실험이었으며 황백약침을 이용하였다. 박⁷⁾ 등은 LPS 유도 관절염 모델 토끼를 사용하였고, 김¹⁵⁾ 등은 collagen 유도 관절염 모델 흰쥐를 이용하였으며 그 결과는 다음과 같다(Table VI).

고찰 및 결론»»»»

성인에게서 가장 흔한 관절 질환인 골관절염은 퇴행성 관절염(degenerative arthritis), 퇴행성 관절질환(degenerative joint disease), 변형성 관절증(osteoarthrosis)이라고도 하며 관절의 변형 또는 골연골부의 과잉 골형성을 특징으로 하여 관절통, 경직, 부종, 관절 염발음 등의 증상을 나타내는 질환이다²⁵⁾. 원인으로는 연령, 성별, 유전, 영양상태

Table V. Summary of Osteoarthritis-related Effects on *Lonicerae Flos*

No.	Subject	Effects
1 ¹⁰⁾	RAW264.7 cells	Inhibit NO, iNOS, COX-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6
2 ¹²⁾	RAW264.7 cells	Reduce NO, PGE ₂ , TNF- α , IL-1, IL-6, COX-2
3 ¹⁶⁾	LPS induced arthritis mouse	Decrease MIF, COX-2, MMP-9
4 ¹⁷⁾	RAW264.7 cells Collagen induced arthritis mouse	Inhibit NO, IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE ₂ , iNOS, COX-2 Reduce arthritis incidence, index, paw edema
5 ²⁰⁾	RAW264.7 cells	Suppress NO, PGE ₂ production
6 ²²⁾	LPS induced macrophage	Inhibit type I IFN, IRF-1, 3, 7 Reduce STAT-1, 3 activation

NO: nitric oxide, iNOS: inducible nitric oxide synthase, COX: cyclooxygenase, TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, MIF: migration inhibitory factor, MMP: matrix metalloproteinase, IFN: interferon, IRF: interferon regulatory factor, STAT: signal transducers and activators of transcription.

Table VI. Summary of Osteoarthritis-related Effects on *Phellodendri Cortex*

No.	Subject	Effects
1 ⁷⁾	LPS induced rabbit	Inhibit IL-1 β , leucocyte, loss of proteoglycan
2 ¹³⁾	Collagen induced mice	Decrease arthritis index, incidence of arthritis, joint edema Decrease IL-1 β , IL-6, IFN

IL: interleukin, IFN: interferon.

등의 전신요소와 비만, 근육약화, 관절 과다사용 등의 외 부요소가 있으며, 영상의학적으로 관절강 간격의 감소, 골경화, 압박을 받는 부위의 골낭종과 압박을 받지 않는 부위의 골증식 등의 소견을 보이게 된다²⁶⁾.

골관절염은 연골에 기계적인 자극이 가해졌을 때 연골 기질의 손상 및 변화가 생기게 되어 interleukin (IL)-1, TNF- α 등 세포질 분해효소에 의해 파괴와 재형성과정이 이루어지며, matrix metalloproteinase (MMPs), IL-8, IL-6, PGE₂, NO 등의 분비를 증가시키게 되어¹⁾ proteoglycan, type II collagen 등의 농도가 감소하면서 골세포사멸이 발생하게 되며, 이러한 과정 중에 관절 강직감, 점진적 운동 장애가 발생하며, 관절부위 통증, 종창, 발열 등의 증상을 보이게 된다²⁷⁾.

골관절염의 치료는 비약물적 치료, 약물 치료, 수술적

치료 등으로 나뉘게 되는데, 약물 치료로는 아세트아미노펜이 1차 약물로 사용되며, 그 외에 naproxen, aceclofenac, celecoxib 등의 NSAID, oxymorphone, oxycodone, oxytrex와 같은 마약성 진통제 등의 약물이나 hyaluronic acid와 같은 관절내 주사제 등이 의료진의 진단 하에 선택적으로 사용되고 있고, 통증과 기능장애가 심한 환자에게는 필요시 수술적 치료를 시행하게 된다²⁸⁾. 하지만 세계적으로 60대 이상 남성의 9.6%, 여성의 18.0%가 골관절염의 증후를 나타내는 바와 같이²⁷⁾ 연령이 골관절염의 가장 큰 위험인자라는 것을 고려한다면, 60세 이상의 고령자에게서 상부 위장관 부작용이 일어날 가능성이 높은 NSAID나 심혈관계 부작용이 생길 수 있는 선택적 COX-2 억제제, 오심, 구토, 중독, 어지러움 등의 부작용을 가지고 있는 마약성 진통제 등의 약물²⁸⁾은 신중히 사용되어야 할 것이며, 부작용을 최소화하고 보다 나은 치료효과를 나타내기 위한 연구 역시 지속적으로 이루어지고 있다.

한의학에서는 골관절염을 痺證으로 분류하여 衛衛失調, 腠理空疎, 正氣虛弱시 風寒濕熱의 邪氣가 체내에 침입하여 관절에 凝滯되어 발생하며²⁹⁾ 이로 인해 關節酸楚, 疼痛, 重着, 腫大, 활동장애 등의 특징을 가진 痺證의 병증이 나타나게 된다²⁵⁾.

한의학적으로도 골관절염의 치료에 대한 다양한 연구가 이루어지고 있는데, 여³⁰⁾ 등의 국내 연구동향에 대한 분석을 살펴보면 가장 큰 비중을 차지하는 약침연구와 더불어 침, 약물, 태극권 치료법 등 다양한 치료방법의 연구가 진행 중인 것을 알 수 있으며, 김³¹⁾ 등의 보고를 보아도 골관절염에 대한 연구는 지속적으로 증가 추세인 것을 알 수 있다. 특히 최근에는 진통, 소염 등에 대한 치료에서 연골세포 보호 및 재생에 대한 연구로의 전환이 이루어지고 있는 추세로³⁰⁾ 근본적인 질병 치료에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있음을 알 수 있다.

ChondroT는 대강활당과 청열사습당을 함방하여 백출, 소염, 빈랑, 지각, 향부자를 去하고 등심, 조각자, 금은화, 포공영을 加한 후 최적화 과정을 거쳐 선정된 5개 약제로 구성되어 현재 염증성 관절질환 치료를 위해 개발 중인 처방이다. 5개 약제로 최적화하기 전에 18종(강활, 창출, 당귀, 독활, 모과, 목통, 위령선, 적복령, 적작약, 진피, 택사, 등심, 조각자, 금은화, 포공영, 감초, 방기, 황백)으로 구성된 한약제제는 동신대학교 부속한방병원에서 치료 효능에 대한 증례를 수집 및 분석하였고, 정³²⁾ 등의 연구

를 통해 효능 및 약리기전에 대한 연구를 진행하였다. 그리고 18종의 한약재들이 관절염과 연관성 있는 유전자들에 대해 어느 정도의 유의성이 있는지 판단하기 위해 전통 중의학 통합데이터베이스를 통해 당귀는 phenol 외 163개, 강활은 guaiol 외 135개, 위령선은 anemonol 외 89개 등 각각 한약재의 성분 데이터를 수집하고 비교 독성유전체학 데이터베이스를 통해 당귀 10,533개, 강활 5,904개, 금은화 5,249개 등의 각각 한약재의 성분이 표적하는 유전자를 추출하였으며, 인간유전자 데이터베이스를 통해 TNF- α , COX-2, IL-6, NF- κ B 등 관절염 관련 유전자 1,811개를 추출한 후 관절염을 유발시키는 핵심 유전자 15개를 선정하여 18종의 한약재들이 표적하고 있는 유전자를 확인 후 최종적으로 가장 유의성이 있다고 판단되는 5개 약제를 선정하게 되었다.

하지만 위의 선정 과정은 단순히 표적되는 유전자들을 추출하였을 뿐, 해당 유전자에 대한 구체적 작용까지는 알아내기 어려운 단점이 있다. 이에 본 연구는 선정된 5개 한약제제가 골관절염과 관련하여 국내에서 이루어진 연구 현황을 분석하여 처방 구성의 근거를 마련하고자 하였다.

연구대상 선정을 위해 전통의학정보포털시스템, 국가과학기술정보센터, 한국전통지식포탈, 한국학술정보, 한국교육학술정보원의 5개 데이터베이스를 이용하여 5개 약제에 대한 논문을 수집한 후 선별 과정을 거쳐 강활 2편, 당귀 5편, 위령선 3편, 금은화 6편, 황백 2편 등 총 18편의 논문을 선정하였다. 선정된 18편의 논문은 모두 실험논문으로, 이는 한의학의 특성상 단미제는 투여하는 경우가 적기 때문에 임상적으로 위 단미제들을 연구할 기회는 적었을 것으로 생각된다. 18편의 논문 중 당귀 2편, 위령선 2편, 황백 2편 등 총 6편은 약침에 대한 연구로, 약침의 경우 홍화약침, 녹용약침 등 단미제가 사용되는 경우도 있기 때문에 추후 추가적인 연구와 더불어 임상연구도 진행된다면 한의학적 골관절염 치료의 확장에 도움이 될 것이다.

강활 논문 2편은 모두 세포실험 논문으로, 쥐의 대식세포주인 RAW264.7 세포에서 LPS에 의해 유도된 염증물질에 대한 효과를 알아본 실험이었다. 그람 음성 세균 세포 외막의 성분인 LPS는 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등을 분비하도록 세포를 자극하여 세균의 침입을 방어하도록 도와주지만 이러한 분자들의 과도한 분비는 조직 손상, 폐혈증 등 자가면역질환을 야기하게 된다¹⁴⁾. 박¹⁴⁾ 등은 강활 추출

물의 항염증 효과를 실험한 결과 NO 생산의 억제, TNF- α , IL-6, IL-10 등 cytokine의 생성 억제, extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), p38의 인산화가 억제됨을 확인하였다. ERK, JNK, p38은 세포의 다양한 생물학적 기능을 조절하는 MAPKs의 구성요소들로 이들의 인산화를 저해하여 결론적으로 NO의 생산성을 줄여 항염증 효과를 보인다고 사료된다¹⁴⁾. 김¹⁵⁾ 등도 위의 모델에서 NO와 PGE₂의 생성이 유의하게 억제됨을 확인하였다. NO의 과도한 분비는 세포독성을 통해 조직 손상을 유발하며, PGE₂는 조직손상이 일어나는 부위에 생성되어 통증 역치를 감소시키게 된다¹⁵⁾.

당귀 논문은 총 5편으로 약침을 사용한 논문 2편과 추출물을 사용한 논문 3편이 있다. 류¹⁸⁾ 등은 당귀약침을 adjuvant 유발 흰쥐에 주입하여 부종지수의 감소, IFN- γ , TNF- α 의 증가 효과를 보였다. IFN- γ 는 대식세포 활성화 cytokine으로 염증이 있는 곳에서 단핵구 수를 증가시키는 것으로 알려져 있으며, TNF- α 는 연골을 파괴하는 단백질 분해 효소를 생성하게 하고, 국소 골흡수부위에 모여 있는 파골세포를 자극하여 국소 광물질제거에 기여하는 것으로 알려져¹⁸⁾ 당귀약침 주입을 통한 이들의 증가를 통해 항염증 과정이 진행됨을 관찰하였다. 최¹⁹⁾ 등은 당귀약침액이 NO와 PGE₂의 생성을 억제함을 관찰하였고, 장⁸⁾은 NO, COX-2, TNF- α 등 염증매개물질을 억제함을 관찰하였다. 한^{23,24)}은 참당귀와 일당귀를 분류하여 진행한 실험을 통해 참당귀는 TNF- α , macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , granulocyte (G)-CSF, macrophage (M)-CSF, vascular endothelial growth factor (VEGF), MIP-1 β , MIP-2, granulocyte macrophage (GM)-CSF, IL-6, IL-10의 생성증가를 억제하였고 일당귀는 IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, MIP-1 α 의 생성증가를 억제함을 확인하였다. MIP-1 α 는 호중구 침윤을 촉진하여 염증반응을 증가시키며, G-CSF는 백혈구 생성을 촉진하여 혈중 조혈모세포의 수를 증가시키고, M-CSF는 지방단백질의 일종으로 조혈인자로서의 작용과 단핵구의 항종양활성 증폭 등의 작용을 하며, VEGF는 혈관 내피세포에서 발현되는 유사분열 촉진인자이다^{23,24)}. MIP-1 β 는 면역반응과 염증반응에 작용을 하게 되며, MIP-2는 호중구의 모집 과정에서 역할을 담당하게 되고, GM-CSF는 감염부위에 대식세포가 집락화 되도록 자극하는 역할을 한다^{23,24)}.

3편의 위령선 논문을 살펴보면, 유⁹⁾ 등은 carrageenan

유발 관절염 흰쥐에 위령선을 경구 투여하여 진통, 해열 효과 및 CRP, ESR, WBC의 감소가 있음을 관찰하였으며, 양¹¹⁾ 등은 collagen 유도 관절염 흰쥐에서 NOS 및 nNOS의 발현을 억제하였음을 관찰하였다. 이²¹⁾ 등은 collagen 유도 관절염 흰쥐에서 위령선약침 처치가 관절염지수의 감소를 보이며 adjuvant 유발 관절염 흰쥐에서 또한 관절염 억제효과를 보임을 관찰하였으며, COX-2의 활성 역시 억제하는 것으로 나타났다.

6편의 금은화 논문은 모두 LPS로 유도된 RAW264.7 세포 및 관절염 모델 흰쥐를 이용하였으며, 이¹⁰⁾ 등은 NO, iNOS, COX-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6의 생성을 억제함을, 윤¹²⁾ 등은 NO, PGE₂, TNF- α , IL-1, IL-6, COX-2 등의 감소를, 안¹⁶⁾ 등은 migration inhibitory factor (MIF), COX-2, matrix metalloproteinase (MMP)-9의 감소를, 윤²⁰⁾ 등은 NO, PGE₂의 생성을 억제함을, 강²²⁾ 등은 type I interferon (IFN), interferon regulatory factor (IRF)-1, 3, 7을 억제하고 signal transducers and activators of transcription (STAT)-1, 3의 활성을 감소시킴을 관찰하였으며, 김¹⁷⁾ 등은 NO, IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE₂, iNOS, COX-2의 억제를 확인함과 동시에 collagen 유도 관절염 흰쥐에서 관절염지수 및 부종지수의 감소를 동시에 확인하였다.

황백약침을 이용한 2편의 논문에서 박⁷⁾ 등은 LPS로 유도된 토끼 모델을 통해 IL-1 β 의 발현과 proteoglycan의 감소를 억제함을 관찰하였으며, 김 등은 collagen 유도 관절염 흰쥐에서 관절염지수 및 관절부종의 감소, IL-1 β , IL-6, IFN의 농도 감소를 관찰하였다.

이와 같이 ChondroT의 구성 약물의 골관절염 관련 국내 연구를 살펴본 결과, 5개 약물 모두 세포실험 또는 동물실험에서 특정 염증매개 인자에 유의성 있는 보고가 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 위 5개 약물을 적절히 활용한다면 골관절염의 치료에 유효한 작용을 보일 수도 있다는 최소한의 근거가 될 수 있을 것이다. 하지만 이번 분석은 골관절염 관련 논문만 분석하여 연구 범위가 다소 편협된 부분이 있어 추후에 위 약물들에 대한 다른 효능에 대한 분석 역시 필요할 것으로 보이며, 포제 또는 기원에 따라 효능의 변화가 생길 수 있기에 이에 대한 구체적인 연구 또한 필요할 것으로 사료된다. 더불어 약재 각각의 氣味, 藥性 및 歸經 등에 차이가 있기 때문에 ChondroT 복합처방은 단일제와 달리 약재의 配伍 등을 적절히 고려하여 최대의 약효를 내도록 지속적인 연구가

이루어져야 할 것이며, 향후 실험연구 및 임상연구를 통해 효과에 대한 충분한 검증이 이루어져야 할 것이다.

References>>>>

1. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics 7th edition, Seoul : New medical publisher, 2013:317-27.
2. Kung SE, Oh MS. Effects of Sayeok-tang on Papain-Induced Osteoarthritis in Mice. Korean J. of Oriental Physiology and Pathology. 2013;27(2):212-24.
3. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Essentials of Musculoskeletal Care. Seoul : Hanwoori. 2009:49-50.
4. Kim DH, Kang SI, Song MY, Choi JB, Bae KJ, Han JS, Yang MS, Sin YJ. Effects of Bangkeehwangkee-tang (fangjihuangqi-tang) Treatment on the Monosodium Iodoacetate-induced Osteoarthritis in Rats. J. of Korean Medicine Rehabilitation. 2014;24(2):15-29.
5. Heo J. Donguibogam, Seoul : BUBIN PUBLISHERS CO. 2005:1431, 1787.
6. Korean Medicine University Herbology Editing Commission, Herbology. Seoul : Younglimsa. 2008:160, 630, 241, 306, 222.
7. Park CW, Kim GS. The effect of Phellodendri Cortex aqua - acupuncture pretreatment at rabbit knee joint arthritis on the reduce of inflammation content induced by lipopoly saccharide. J. of Korean Acupuncture&Moxibustion Society. 1998;15(1):229-48.
8. Jang SI, Kim HJ, Hwang KM, Pae HO, Yun YG, Chung HT, Kim YC. Anti-Inflammatory Effect of Ethanol Extract of Angelica uchiyamana in Activated Murine RAW 264.7 macrophages. Korean J. of Oriental Medical Prescription. 2002;10(2):189-97.
9. Yu S, Keum DH, Lee MJ. Effect of CR(Clematidis Radix) on Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic in Animal Model. J. of Korean Medicine Rehabilitation. 2004;14(2):75-84.
10. Lee DE, Lee JR, Kim YW, Kwon YK, Byun SH, Shin SW, Suh SI, Kwon TK, Byun JS, Kim SC. Inhibition of Lipopolysaccharide-Inducible Nitric Oxide Synthase, TNF- α , IL-1 β and COX-2 Expression by Flower and Whole Plant of Lonicera japonica. Korean J. of Oriental Physiology and Pathology. 2005;19(2):481-9.
11. Yang KJ, Kim SJ, Seo IB, Park SK, Kim JS, Seo JC, Choi SM, Lee HJ, Kim EH. Effects of Clematis mandshurica Rupr. on Nitric Oxide Synthase in the Periaqueductal Gray of Collagenase-induced Rat Osteoarthritis Model. Korean J. of Meridian&Acupoint. 2005;22(4):109-16.
12. Yun YG, Kim GM, Lee SJ, Ryu SH, Jang SI. Inhibitory Effect of Aqueous Extract from Lonicera japonica Flower on LPS-induced Inflammatory Mediators in RAW 264.7 Macrophages. Korean J. of Herbology. 2007;22(3):117-25.
13. Kim JY, Lee H. A Study on the Effect of Herbal-acupuncture with Phellodendri Cortex Solution on Collagen-induced Arthritis in DBA/1J Mice. Korean J. of Meridian&Acupoint. 2007;24(2):163-84.
14. Park HJ, Bae GS, Kim DY, Seo SW, Park KB, Kim BJ, Song JM, Lee KY, Na C, Shin BC, Park SJ, Song HJ, Hwang SY. Inhibitory Effect of Extract from Ostericum koreanum on LPS-induced Proinflammatory Cytokines Production in RAW264.7 Cells. Korean J. of Herbology. 2008;23(3):127-34.
15. Kim CM, Park YK. The Effects of Different Extracts of Ostericum koreanum on the Production of Inflammatory Mediators in LPS-stimulated RAW264.7 Cells. Korean J. of Herbology. 2009;24(1):169-78.
16. Ahn SH, Kim HH. Lonicerae Flos Inhibited COX-2 and MMP-9 in LPS Induced Arthritis of Mouse through Regulation of MIF. Korean J. of Oriental Physiology and Pathology. 2010;24(2):242-8.
17. Kim HS, Ki HP, Lee JS, Yun YG. Effects of flos Lonicerae water extract on anti-rheumatoid arthritis. Korean J. of Oriental Medical Prescription. 2010;18(2):183-99.
18. Ryu MS, Yun YC, Kim JH. The Effect of Angelica gigas NAKAI Pharmacopuncture at ST36 and BL23 on Freund's Adjuvant Arthritis in Rats. J. of Korean Acupuncture&Moxibustion Society. 2010;27(5):25-34.
19. Choi YJ, Roh JD. Effects of Angelicae Gigantis Radix pharmacopuncture on Nitric Oxide and Prostaglandin E2 Production in Macrophage. J. of Korean Pharmacopuncture. 2011;14(3):81-90.
20. Yun KJ, Lee EY. Effects of Hot Aqueous and Ethanol Extract from Lonicera japonica Flos on NO and PGE₂ in Macrophage. J. of Korean Acupuncture&Moxibustion Society. 2012;29(1):67-74.
21. Lee JS, Kim KH, Lee SD, Kim KS. The Effect of Clematidis Radix Herbal-acupuncture Solution, on Collagen, Adjuvant, Lipopolysaccharide and Phospholipase A2 Induced Rheumatoid Arthritis in Mice. J. of Korean Acupuncture&Moxibustion Society. 2012;29(1):127-37.
22. Kang YG, Ryu IH, Kim SB, Choi CM, Seo YJ, Cho HB. A Study on the Inhibitory Effect and Mechanism of Lonicera Japonica on Type I Interferon. J. of Korean Obstet Gynecol. 2013;26(2):17-32.
23. Han HS. Anti-inflammatory Effect of Angelicae Gigantis Radix Water Extract on LPS-stimulated Mouse Macrophages. Korean J. of Herbology. 2013;28(5):113-9.
24. Han HS. Anti-inflammatory Effect of Angelicae acutilobae Radix Water Extract on LPS-stimulated Mouse Macrophages. Korean J. of Herbology. 2013;28(6):129-33.
25. The Society of Korean Medicine Rehabilitation, Korean Medicine Rehabilitation the 4th edition, Seoul : Koonja

- publisher. 2015:115-6.
26. Kang HS, Hong SH, Kang CH. Musculoskeletal radiology. Seoul : Panmun education. 2014:147-63.
 27. Lee EJ, Oh MS. Effects of Keonbodan on MIA-Induced Osteoarthritis in Rat. J. of Korean Medicine Rehabilitation. 2014;24(2):51-64.
 28. Yoon CH. Osteoarthritis Update. The Korean J. of Internal Medicine. 2012;82(2):170-4.
 29. Kook KH, Oh MS. Effects of Leejung-tang on MIA-Induced Osteoarthritis Rat. J. of Korean Medicine Rehabilitation. 2014;24(1):31-45.
 30. Yoh SB, Sul JU, Shin MS. Research Trends on the Treatment of Knee Osteoarthritis in Korean Medicine. Korean J. of Acupuncture. 2011;28(1):139-55.
 31. Kim TY, Kim JH, Park JH, Lee JK, Han C, Kum CJ, Oh JW. The Domestic Trends of Traditional Korean Medicine Treatments on Degenerative Knee Arthritis. The J. of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine&Nerves. 2014; 9(2):69-79.
 32. Jeoung BR, Lee KD, Na CS, Kim YE, Kim BA, Kim YR. Ganghwaljetongyeum, an anti-arthritic remedy, attenuates synovocyte proliferation and reduces the production of proinflammatory mediators in macrophages: the therapeutic effect of GHJTY on rheumatoid arthritis. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2013;13:47.