Journal of Korean Medicine Rehabilitation Vol. 32 No. 2, April 2022
pISSN 1229-1854 eISSN 2288-4114
https://doi.org/10.18325/jkmr.2022.32.2.65

JKMR
Review Article

골다공증 유발 동물모델에서 녹용 추출물의 경구 투여 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

이정민 · 김남훈 · 이은정
대전대학교 한의과대학 한방재활의학교실

The Effects of Oral Administration of Deer Antler Extracts on an Osteoporosis-induced Animal Model: A Systematic Review and Meta-analysis

Jung Min Lee, K.M.D., Nam Hoon Kim, K.M.D., Eun-Jung Lee, K.M.D.
Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives This study aimed to assess the effects of oral administration of deer antler extracts on an osteoporosis-induced animal model. We analyzed the results of using deer antler single extracts on animal models with osteoporosis through a systematic review and meta-analysis.
Methods We included osteoporosis studies in animal experiments that administrated deer antler extracts orally. We searched the following 13 databases without a language restriction: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, Korean Medical Database (KMbase), National Digital Science Library (NDSL), Korean Traditional Knowledge (Koreantk), Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS), Research Information Sharing Service (RISS), Korea Institute of Science and Technology Information (KISTI), and Koreanstudies Information Service System (KISS). We used Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation's risk of bias tool for assessing the methodological quality of the included studies.
Results A total of 299 potentially relevant studies were searched and 11 were included for a systematic review. Nine studies used a single deer antler extract. A study compared the effects of single extracts of deer antler and antler glue, while another study compared the effects of three single extracts of deer antler, old antler, and antler glue. For evaluating the intervention effect, bone mineral density (BMD) was measured as the primary outcome, while the histomorphometric indicators of the bone and serum alkaline phosphatase and osteocalcin levels were used as the secondary outcome variables. On conducting a meta-analysis of studies on single deer antler extract, BMD was observed to be significantly increased compared to that in control group (standardized mean difference [SMD]=2.11; 95% confidence interval [CI]=1.58~2.65; Z=7.75; p< 0.00001; I^2=56%). As a result of meta-analysis, according to the concentration of deer antler, the group with high concentration showed statistically significantly higher BMD than the group with low concentration (SMD=1.28; 95% CI=0.74~1.82; Z=4.63; p< 0.00001; I^2=9%).
Conclusions The research shows that the deer antler extracts have significant anti-osteoporotic effects on the osteoporosis-induced animal model. However the studies included in this research had a high methodological risk of bias. This indicates the requirement of considerable attention in the interpretation of the study results. **(J Korean Med Rehabil 2022;32(2):65-81)**

Key words Osteoporosis, Animal models, Deer, Antlers, Systematic review

This research was supported by the National Research Foundation of Korea grant funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2021R1A2C2013483).

RECEIVED March 18, 2022
ACCEPTED April 1, 2022

CORRESPONDING TO
Eun-Jung Lee, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 34520, Korea

TEL (042) 470-9128
FAX (042) 470-9005
E-mail jungkahn@dju.kr

Copyright © 2022 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

서론»»»

골다공증은 골량의 감소로 인해 약해진 뼈가 가벼운 충격에도 골절이 발생하기 쉬운 상태로 진행된 것을 의미한다[1]. 골다공증은 골절 같은 신체의 외부적인 변화가 발생하기 전까지는 무증상인 경우가 많아 이를 인지하지 못하는 경우가 대부분이다[2]. 골다공증으로 인한 골절은 척추, 대퇴골, 상완골, 손목관절 등에서 다양하게 나타나는데 방사선 촬영으로는 뼈의 기질이 상당히 소실된 후에야 골절이 확인되므로 초기에 발견하기가 쉽지 않다[3].

골다공증으로 인한 골절은 삶을 위협하는 치명적 질환 중 하나인데, 특히 대퇴부 골절이 발생할 경우 1년 내 15~20%의 사망률을 보일 정도로 위험한 요인이 된다[1-3]. 건강보험심사평가원의 통계에 따르면 한국표준질병 사인분류코드 상 M80 (병적 골절을 동반한 골다공증), M81 (병적 골절이 없는 골다공증), M82 (달리 분류된 질환에서의 골다공증)로 진단되어 진료를 받은 골다공증 환자는 2015년 82만 1,754명에서 2019년 107만 9,548명으로 4년간 31.4%가 증가하였다[4].

골소실이 급격하게 진행되기 시작하는 폐경기 여성과 상대적으로 골절의 위험이 높은 노인층의 경우 골다공증을 조기에 진단하여 골감소를 방지하고, 골다공증성 골절과 골절로 파생되는 여러 가지 합병증 등을 예방하기 위한 관리가 반드시 필요하다[1-4].

골다공증의 표준 치료로는 bisphosphonate, raloxifene, denosumab 등과 같은 골 흡수 억제제와 teriparatide와 같은 골 형성 촉진제를 이용하고 있다[5]. 이러한 골 흡수 억제제의 경우 장기간 사용하거나 갑자기 투약을 중단하였을 때 파생되는 여러 가지 부작용과 합병증이 발생할 위험성으로 인해 최근 골다공증 치료의 연구는 조골세포 활성을 통해 골 형성을 촉진시키면서 인체의 부작용을 최소화하기 위한 방향으로 진행되고 있다[6,7]. ≪黃帝內經 · 素問≫ <痿論>[8]에서 "腎氣熱則 腰脊不擧 骨枯而髓減 發爲骨痿"라 하였고, <長刺節論>[8]에서 "病在骨 骨重不可擧 骨髓酸痛 寒氣至 名曰骨痺"라 하였는데 骨痿와 骨痺를 골다공증의 범주로 해석할 수 있으며[8,9], 골다공증에 대한 한의학적 연구는 주로 腎陽, 腎陰을 補하는 補腎藥 위주로 진행되어 왔다[9].

鹿茸은 腎陽을 補하는 대표적인 약재로 숫사슴의 뿔이 아직 골질화되지 않았거나 약간 골질화된 어린 뿔을 잘라서 말린 것을 말하고, 鹿角은 숫사슴의 이미 골질화된 뿔을, 鹿角膠는 鹿角을 절단하여 물로 끓여 농축하여 만든 고체상의 아교질을 말한다[10]. 鹿科에 기원하는 鹿茸, 鹿角, 鹿角膠는 모두 腎經에 귀경하여 補腎陽, 强筋骨하는 효능으로 筋骨無力으로 인한 제반 증상을 치료하고, 益精血, 壯筋骨하는 효능으로 생장 발육을 촉진한다고 하였고, 그중 성장인자와 영양물질이 풍부한 鹿茸이 가장 효과가 뛰어나다고 알려져 있다[10,11]. 이러한 효능으로 鹿茸의 골다공증 억제 효과에 대한 연구[9,12-14]가 많이 진행되었지만 현재까지의 연구를 검토하여 이를 체계적으로 분석한 연구는 없었다. 이에 저자는 동물모델에서 골다공증에 대한 녹용의 효과를 알아보기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였기에 보고하고자 한다.

연구 방법»»»

1. 연구 선정 및 배제 기준

본 연구는 Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study Design의 형식에 따라 질문을 구체화였고, 동물연구의 체계적 문헌고찰을 위하여 Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE)에서 제시한 가이드라인에 따라 시행하였다[15].

1) 연구 대상(participants)

동물모델에서 골다공증에 대한 녹용의 효과를 평가하기 위해 실험군과 대조군을 설정하여 시행한 실험연구만을 대상으로 하였다. 한편 동물의 종류, 연령, 성별, 골다공증을 유발하는 방법 등에 제한을 두지 않았다.

2) 중재 방법(intervention)

중재군에는 녹용 단일 추출물을 경구로 위장관에 투여하는 방법을 사용한 동물군을 포함하고, 추출물의 복용 기간, 횟수, 용량 등에는 제한을 두지 않았다. 다만 한방복합처방을 사용하거나 약침이나 훈증, 피하주사 등과 같이 경구 투여가 아닌 경우, 세포실험만 시행한 경우는 배제하였다. 녹혈만 사용하였거나 녹혈을 혼합한 연

구 역시 배제하였다. 또한 녹각과 녹각을 농축하여 만든 녹각교는 중재에서 제외하였다.

3) 대조군(comparison)

대조군은 난소 절제 또는 좌골신경 절단 등의 다양한 방법으로 골다공증을 유발하였으나 어떠한 중재도 받지 않은 군을 대상으로 하였다.

4) 결과 변수(outcome measures)

중재 결과를 평가하는 도구로는 골밀도(bone mineral density, BMD) 측정, 혈청학적 분석, 골조직 형태계측학적 분석을 정량적인 지표로 측정한 값을 이용하였다.

(1) 1차 결과변수: 녹용 단일 추출물의 투여 전후 최종으로 측정된 골밀도 값을 1차 결과변수로 선정하였다.
(2) 2차 결과변수: 2차 결과변수로 해면골의 체적비를 뜻하는 bone volume/total volume (BV/TV), 골소주의 두께를 뜻하는 trabecular thickness (Tb. Th), 골소주 사이의 거리를 뜻하는 trabecular separation (Tb. Sp), 골소주의 개수를 뜻하는 trabecular number (Tb. N) 등 형태계측학적 지표를 선정하였다. 또한 골의 형성 및 흡수와 관련이 있는 혈청 내 alkaline phosphatase (ALP)와 osteocalcin 수치도 결과변수로 선정하였다.

5) 연구 설계(study design)

동물실험이 아닌 경우 종설 연구, 관찰 연구, 세포 실험만 시행한 연구, 어떠한 방법에도 원문을 구할 수 없는 연구들은 제외하였다. 연구가 출판된 날짜나 장소에는 어떠한 제한도 두지 않았다.

2. 자료 검색

자료검색은 2020년 11월 6일부터 2021년 1월 6일까지 시행하였다. 2021년 1월 6일까지 국내 및 국외 학술지에 게재된 논문을 대상으로 하였고, 논문 검색 과정에서 언어의 제한은 두지 않았다. 국내 자료 검색에는 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 과학기술정보통합서비스(NDSL), 한국전통지식포탈(Koreantk), 오아시스 전통의학정보포털(OASIS), 학술연구정보서비스(RISS), 과학기술학회마을(KISTI), 한국학술정보(KISS) 데이터베이스를 활용하였다. 국외 자료 검색에 활용한 데이터베이스는 PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL [via EBSCohost]), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang을 활용하였다.

국내 데이터베이스에서는 (골다공증) AND (녹용 or 녹각 or 녹각교)로 검색한 뒤 논문의 제목과 초록을 검토하여 녹용 단일 추출물의 경구 투여에 해당하는 동물실험 연구를 선별하였고, 검색식은 각 데이터베이스의 형식에 맞추어 사용하였다. 중국 데이터베이스인 CNKI에서는 (SU =‘骨质疏松症’) AND (SU =‘鹿茸’OR SU =‘鹿角’OR SU =‘鹿角膠’)로 검색한 연구들의 제목과 초록을 검토하여 녹용 단일 추출물의 경구투여에 해당하는 동물실험 연구를 선별하였다. PubMed, Embase, Cochrane Library, CINAHL (via EBSCohost)에서는 골다공증은 뜻하는 osteoporosis와 녹용, 녹각, 녹각교의 영문명과 라틴명을 조합하여 검색하였으며, 검색식은 각 데이터베이스의 형식에 따라 변형하여 활용하였다. 대표적으로 PubMed에서 사용한 검색식은 Table I과 같다. 동물실험과 관련한 검색의 효율성을 높이기 위하여 Animal filter를 활용하였다[16].

Table I. Search Strategy Used in PubMed

No	Search items
1	osteoporosis [MeSH Terms]
2	osteo* [tiab]
3	#1 OR #2
4	antler [MeSH Terms]
5	deer antler
6	Cervi Parvum Cornu
7	old antler
8	Cervi Cornu
9	antler glue
10	Cervi Cornus Colla
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	"animal experimentation" [MeSH Terms]
13	Animals filter (used in Hooijmans et al[16].)
14	#12 OR #13
15	#3 AND #11 AND #14

3. 자료 추출

자료의 수집과 추출 과정은 독립된 2인의 연구자가 연구 방법에서 언급한 연구 선정 및 배제기준에 따라 각각 독립적으로 수행하였다. 연구자 2인의 의견이 일치하지 않아 해당 연구를 충분히 재검토하고 합의점에 도달하지 못한 경우 제 3 연구자의 의견을 수렴하여 진행하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

본 연구에서는 선정한 연구의 방법론적 질을 객관적으로 평가[17]하기 위해 SYRCLE에서 제공하는 동물연구 비뚤림 위험 평가 도구인 SYRCLE의 risk of bias tool을 사용하였다[18]. 해당 원문을 검토하여 10가지의 항목에 대해 3가지로 분류하여 비뚤림 위험 낮음(low risk of bias), 비뚤림 위험 높음(high risk of bias), 비뚤림 위험 불확실(uncertain risk of bias)로 평가하였다. 독립된 2인의 연구자가 최종 선정한 11편의 연구에 대한 질을 평가하였고, 모든 항목은 해당 논문에 명시된 경우에 한하여 인정하였다. 2인의 연구자 의견이 불일치하여 합의점을 도출하지 못한 경우 제3 연구자의 의견을 수렴하여 해결하였다.

5. 메타분석

메타분석에는 Cochrane의 Review Manager (RevMan) 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 사용하였다. 동물연구 특성상 높은 이질성이 있다고 판단하여 변량효과모형(random effect model)을 사용하였고, Higgin의 동질성 검정상 각각의 연구가 동질하다고 판단될 경우에 한하여 고정효과모형(fixed effect model)을 사용하였다. 동물실험의 특성상 이질성이 존재할 것임을 고려하여 메타분석에는 각 군간의 해당 중재 결과의 평균값 차이를 전체 군의 해당 중재 결과의 표준편차로 나눈 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)와 95%의 신뢰구간(confidence interval, CI)을 사용하였다. 또한 하나의 연구에서 실험군이 두 가지 이상일 때 대조군이 반복적으로 계산에 적용되어 해당 연구의 가중치가 높아지는 것을 방지하기 위하여 대조군의 전체 표본수를 실험군의 개수로 나누어 계산하였다.

본 분석에 포함된 연구들을 합성하여 메타분석 시행이 적절한지 판단하기 위해 Higgin의 I^2 동질성 검정과 카이제곱검정인 Cochran Q-검사를 이용하여 이질성 검정을 시행하였다. I^2으로 연구의 수나 효과 크기의 종류에 영향 없이 정량적으로 이질성을 평가하는데 0%의 경우 이질성이 없는 상태이고, 값이 증가할수록 이질성이 커진다[18]. I^2의 범위에 따라 이질성에 대한 다양한 해석이 존재하는데 통상적으로 0~25%인 경우 '이질성이 낮음', 25~75%인 경우 '중간 정도의 이질성이 있음', 75% 이상인 경우 '실제적으로 높은 이질성이 있음'을 의미하고, Cochran Q-검사에서는 p-value가 0.1보다 작을 때 연구간 효과크기에 이질성이 존재하는 것으로 판단한다[18,19].

본 연구에 선정된 11편의 논문[20-30] 중 연구 디자인이 이질적이지 않으며 중재군과 대조군, 결과변수를 종합하여 합성가능한 경우 메타분석을 시행하였다. 통계적으로 유의한 양적 자료의 합성을 위해 단일 녹용 추출물에 대한 연구로 나누어 분류하고 합성이 가능한 양적자료를 분석하였다. 단일 녹용 추출물에 대한 연구는 총 9편[20-22,24-29]이었다. 따라서 11편[20-30]의 논문 중 메타분석에 활용한 논문은 총 9편이었다[20-22,24-29]. 평가 도구는 1차 결과변수인 골밀도 측정값의 양적자료를 합산하여 분석하였다. 또한 고농도, 저농도 등 투여한 녹용의 농도나 분골, 상대, 중대, 하대 등 녹용의 부위, 포제 방법 등에 따라 중재군이 세분화되는 경우 각각의 개별 연구로 구분하여 분석에 활용하였다.

결과»»»

1. 연구 선정

국내 데이터베이스 검색을 통하여 한국학술정보(KISS)에서 8편, 과학기술정보통합서비스(NDSL)에서 17편, 학술연구정보서비스(RISS)에서 31편, 오아시스 전통의학정보포털(OASIS)에서 9편, 한국전통지식포탈(Koreantk)에서 23편, 한국의학논문데이터베이스(KMbase)에서 7편, 과학기술학회마을(KISTI)에서 8편으로 총 103편이 검색되었다. 국외 데이터베이스에서는 PubMed에서 28편, EMBASE에서 34편, Cochrane Library에서는 2편, CINAHL (via EBScohost)

에서는 6편, CNKI에서는 87편, Wangfang 39편으로 총 196편이 검색되었다.

검색된 총 299편의 연구 중 중복된 142편을 제외한 157편을 대상으로 자료 선정 및 배제기준에 따라 두 명의 연구자가 제목과 초록을 위주로 1차 배제를 시행하였다. 그 결과 동물실험이 아닌 연구 78편, 단일 추출물이 아닌 한방복합처방을 대상으로 한 연구 46편, 녹용이 아닌 녹각만을 이용한 연구 3편, 약침이나 훈증 등과 같이 경구투여가 아닌 연구 10편, 실험 연구의 형태가 아닌 연구 2편을 합친 139편을 제외하여 18편의 연구가 선정되었다. 1차 선별된 18편의 논문을 검토한 결과 골다공증을 유발한 군과의 비교가 아니라 정상 대조군과의 비교를 시행하여 비교 대상군이 부적합하다고 판단한 연구 1편, 연구대상이 골다공증이 아닌 연구 1편, 제목이나 초록에서는 언급이 없었지만 원문 확인 시 추출물을 피하 주사한 연구 2편, 녹용을 절각할 때 나오는 피인 녹혈만 이용한 연구 1편, 녹용과 녹혈을 배합한 복합처방을 이용한 연구 1편, 골다공증 유도 방법이 이질적인 연구 1편을 제외하고 총 11편의 연구가 선정되었다. 연구 선정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)의 지침[19]에 따라 진행하였고, 그 과정은 Fig. 1과 같다.

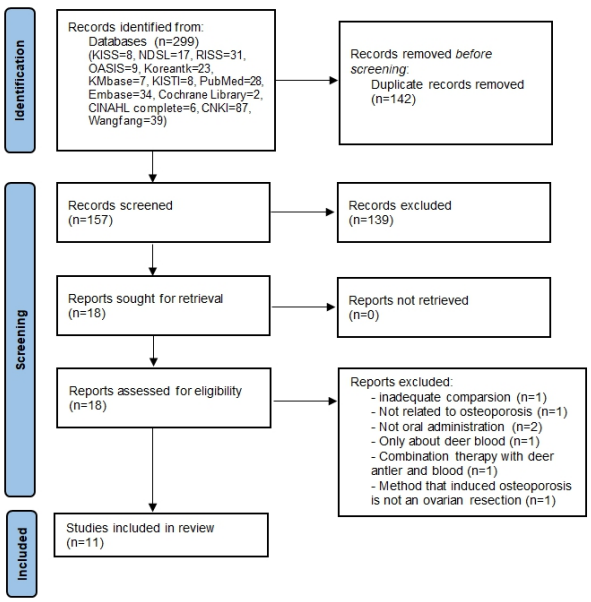

Fig. 1. Flow chart of the study selection, KISS: Koreanstudies Information Service System, NDSL: National Digital Science Library, RISS: Research Information Sharing Service, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, Koreantk: Korean Traditional Knowledge, KMbase: Korean Medical Database, KISTI: Korea Institute of Science and Technology Information, CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Heath Literature, CNKI: China National Knowledge Infrastructure.

2. 연구 결과

1) 선정 문헌 및 연구 대상 분석 결과

총 11편의 논문은 1998년부터 2019년까지 다양하게 출판되었는데 1998년[20]에 1편, 2004년[27], 2009년[25], 2016년[30], 2018년[21]에 각각 1편씩 출판되었고, 2014년[23,24]과 2019년[28,29]에 각각 2편씩 출판되었으며, 2010년[22,26]에 2편이 출판되었다(Table II). 실험에 사용된 동물의 종류는 11편의 논문에서 모두 rat을 이용하였고, rat 중에서 Sprague-Dawley rat을 이용한 연구가 8편[20,21,23,24,27-30]이었고, Wistar rat을 이용한 연구가 3편[22,25,26]이었다. Rat의 성별은 11편[20-30] 연구 모두 암컷을 이용하였다(Table II).

2) 골다공증 동물 모델 분석 결과

골다공증을 유발하는 방법으로는 11편[20-30] 모두 rat의 난소를 절제하여 폐경기 여성의 골다공증과 유사한 조건을 유도하여 실험하였다(Table II).

3) 중재 방법 분석 결과

(1) 중재 방법 분류

녹용만 이용한 연구가 9편[20,22-24,26-30]으로 가장 많았고, 녹용과 녹각교를 비교한 연구가 1편[25], 녹용, 녹각, 녹각교 세 가지를 비교한 연구가 1편[21]이었다(Table II). 녹용을 상대, 중대, 하대 등 부위별로 나누어 효과를 살펴본 연구가 2편[20,23], 사슴의 종류와 뿔가지 숫자에 따른 녹용의 효과를 비교한 연구가 1편[24], 농도별 녹용의 효과를 비교한 연구가 3편[22,25,26], 녹용의 건조 방법에 따라 효과를 비교한 연구가 1편[27], 녹용에 함유된 성분별 효과를 비교한 연구가 1편[28]이었다(Table II).

(2) 중재군 당 동물 수 및 투여 기간

중재군에 사용된 동물은 한 그룹당 최소 5마리에서 최대 12마리의 rat으로 중재군당 평균 8.81마리가 사용되었다. 중재의 투여 기간은 최소 42일에서 최대 140일까지 다양하였고, 평균 89.54일이었다. 치료기간이 6주가 1편[21], 8주가 3편[20], 12주가 4편[24,27-29], 12주-13주가 2편[22,26], 13

주가 1편[25], 20주가 2편[23,30]이었다(Table II).

4) 평가도구 분석 결과

골다공증 진단에 가장 흔하게 사용되는 지표인 골밀도(BMD)를 측정지표로 사용한 연구는 총 9편[20-22,24-29]이었다(Table II).

혈청 내 골생성 지표인 osteocalcin을 측정한 연구는 7편[20,23-27,30]이었고, 골교체율을 의미하는 지표인 ALP를 측정지표로 사용한 연구는 9편[20-28]이었다[31](Table II).

골조직 형태계측학적 측정지표를 이용한 연구는 6편[22,23,25-27,30]이었으며 전체 골수 면적에서 해면골이 차지하는 비율인 BV/TV를 측정한 연구는 4편[22,23,26,30]이었고, 골소주의 두께를 뜻하는 Tb. Th를 측정한 연구는 6편[22,23,25-27,30], 골소주 사이의 간격을 뜻하는 Tb. Sp와 골소주의 개수를 뜻하는 Tb. N을 측정한 연구는 4편[22,23,26,30]이었다[32](Table II).

5) 효과 분석 결과

(1) 골밀도 측정값

골밀도(BMD)를 측정한 9편[20-22,24-29]의 연구에서 모두 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 골밀도가 높았다(Table II).

(2) 혈청학적 지표

혈청 내 osteocalcin을 측정한 연구 7편[20,23-27,30] 중 2편[20,23]을 제외한 5편[24-27,30]의 연구에서 혈청 내 osteocalcin의 값이 통계적으로 유의하였으며, 2편[24,25]의 연구에서는 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가하였고, 3편[26,27,30]의 연구에서는 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table II). 혈청 내 ALP를 측정한 연구 9편[20-28] 중 3편[20,21,26]을 제외한 6편[22-25,27,28]의 연구에서 통계적으로 유의하였으며, 1편[28]을 제외한 8편의 연구에서 실험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 혈청 내 ALP 수치가 감소하였다(Table II).

(3) 해면골의 형태계측학적 지표

BV/TV를 측정한 4편[22,23,26,30] 연구에서 통계적으로 유의하게 실험군이 대조군에 비하여 증가하였다(Table II). Tb. Th를 측정한 6편[22,23,25-27,30] 중 2편[25,27]의 연구에서 실험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 골소주의 두께가 증가하였다(Table II). Tb. Sp를 측정한 4편[22,23,26,30] 중 3편[22,23,30]의 연구에서 실험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 골소주 간의 간격이 감소하였는데 골소주간의 간격이 좁다는 것은 골의 구조가 치밀해져 골다공증으로 진행될 가능성이 감소함을 의미한다(Table II). Tb. N을 측정한 4편[22,23,26,30]의 연구에서 모두 실험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 골소주의 개수가 증가하였다(Table II).

(4) 기타 지표값

중재결과에서 설정한 1차 결과값과 2차 결과값 외에도 11개의 연구에서 각각 다양한 측정지표를 설정하였기에 메타분석으로 합성할 수 없었고, 각 연구에서 측정한 골다공증과 관련된 지표와 결과값을 정리하면 Table II와 같다.

3. 비뚤림 위험 평가 결과

무작위 배정 순서(random sequence generation) 항목은 11편[20-30]의 연구 모두 무작위 순서 방법에 대한 내용이 없어 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하였다.

실험 시 동물의 기저 상태(baseline characteristics) 항목은 Tseng[23]과 Tseng 등[30]을 제외한 9편의 연구에서 실험에 사용된 rat의 연령, 최초 몸무게, 성별 등을 언급하여 중재군과 대조군이 실험 시작점에서 유의한 차이가 없음을 밝혀 총 9편[20-22,24-29]의 연구에서 비뚤림 위험이 낮음으로 평가하였고, 2편[23,30]은 비뚤림 위험 불확실로 평가하였다.

배정 은폐(allocation concealment) 항목은 11편[20-30] 연구 모두 배정 순서를 은폐하는 것과 관련된 내용이 언급되지 않아 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하였다.

무작위 거주(random housing) 항목은 동물실험에서만 존재하는 평가 항목으로 실험 동물들이 서식하는 곳의 빛 노출 정도, 온도 등을 고려하였고 각 실험군이 서식하는 곳의 환경이 균일하여 실험 결과에 영향을 주지 않는가를 평가하는 항목으로 상기 내용을 언급한 Park과 Lee[21], Qu와 Gong[29]의 2편의 연구만 비뚤림 위험이 낮음으로 평가하였고, 이를 제외한 9편[20,22-28,30]의 연구에서는 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하였다.

연구자 눈가림(blinding) 항목은 11편[20-30]의 연구 모두 연구자의 눈가림과 관련된 내용이 본문에서 확인되지 않아 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하였다.

무작위 결과 평가(random outcome assessment) 항목은 11편[20-30]의 연구 모두 이와 관련된 내용이 없어 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하였다.

Table II. Summary of Studies

No	Study (year)	Animal	Sex	Age (wk)	Weight (g)	N	Starting point of intervention	Duration (d)	Extraction method	Experimental groups	Control groups	Outcomes	Results
1	Ahn (1998)[20]	SD rats	F	Nr	230±10	10	5th day after surgery	56	70% ethanol heating extraction	A: DA upper portion (10,000 mg/kg per day)(n=10) B: DA middle portion (10,000mg/kg per day)(n=10)	D: Normal (n=10) E: Sham (n=10) F: OVX (n=10)	1. BMD 2. Urine 1) Cr 2) Ca/Cr	1. A>F (p<0.05) B>F (p<0.05) 2. 1) A<F (p<0.05) B<F (p<0.05) 2) A>F (p<0.05)
2	Park (2018)[21]	SD rats	F	7	240±12	5	7th day after surgery	42	Heat with distilled water and freeze for 5 days	A: DA (5.83 mg/kg per day)(n=5) B: OA (3.8 mg/kg per day)(n=5) C: AG low (12.5 mg/kg per day)(n=5) D: AG high (37.5 mg/kg per day)(n=5)	E: Sham (n=5) F: OVX (n=5) G: ES (0.01 mg/kg per day)(n=5)	1. BMD 2. Serum 1) Estradiol	1. B>F (p<0.05) C>F (p<0.05) 2. 1) A>F (p<0.05) C>F (p<0.05) D>F (p<0.01)
3	Li (2010a)[22]	Wister rats	F	12	220±10	10	15th day after surgery	90	Heat with distilled water and freeze	A: DA collagen High dose (500 mg/kg per day)(n=8) B: DA collagen Low dose (100 mg/kg per day)(n=8)	C: Sham (n=8) D: OVX (n=8) E: Nilestriol (0.36 mg/kg q14d) (n=8)	1. BMD 2. Bone 1) Ca 3. Seurm 1) NO 2) ALP 3) BMP 4. Histomorphometric 1) BV/TV 2) Tb Sp 3) Tb N	1. A>D (p<0.01) B>D (p<0.05) 2. 1) A>D (p<0.05) 2) B>D (p<0.05) 3. 1) A>D (p<0.01) B>D (p<0.05) 2) A<D (p<0.05) B<D (p<0.05) 3) A>D (p<0.05) 4. 1) A>D (p<0.05) 2) A<D (p<0.01) B<D (p<0.05) 3) A>D (p<0.001) B>D (p<0.05)
4	Tseng (2014)[23]	SD rats	F	12	Nr	7	1st day after surgery	140	Dried in oven with temperature 60°C and 60% ethanol for 1 month and freeze-dried	A: DA upper (0.1 mg/kg per day) (n=7) B: DA middle (0.1 mg/kg per day) (n=7) C: DA basal (0.1 mg/kg per day) (n=7)	D: Sham E: OVX F: ES (0.1 mg/kg per day)	1. Body weight 2. Serum 1) ALP 3. Maximal load value 4. Histomorphometric 1) BV/TV 2) Tb Sp 3) Tb. N	1. A<E (p<0.05) B<E (p<0.05) 2. 1)A<E (p<0.0001) B<E (p<0.001) 3. A>E (p<0.0001) B>E (p<0.05) 4. 1) A>E (p<0.05) B>E (p<0.05) 2) A<E (p<0.0001) B<E (p<0.001) C<E (p<0.001) 3) A>E (p<0.05) B>E (p<0.05)

Table II. Continued

No	Study (year)	Animal	Sex	Age (wk)	Weight (g)	N	Starting point of intervention	Duration (d)	Extraction method	Experimental groups	Control groups	Outcomes	Results
5	Gong (2014)[24]	SD rats	F	Nr	Nr	10	7th day after surgery	84	Heat with distilled water and freeze	A: Top part of SD's the first forked antler (4,000 mg/kg per day) (n=10) B: Top part of SD's the second forked antler (4,000 mg/kg per day) (n=10) C: Top part of SD's the first three-forked antler (4,000mg/kg per day) (n=10) D: White slice of SD's the first forked antler (4,000mg/kg per day) (n=10) E: Blood slice of SD's the first forked antler (4,000mg/kg per day) (n=10) F: Top part of RD's forked antler that seems like lotus flower (4,000 mg/kg per day) (n=10) G: Blood slice of RD's unforked antler (4,000 mg/kg per day) (n=10) H: White slice of RD's three-forked antler (4,000mg/kg per day) (n=10)	I: Sham (n=10) J: OVX (n=10)	1. BMD 2. Serum 1) BMP-2 2) OC	1. A,B,C,D,E,F,G,H>J ($p<0.05$) 2. 1) A,B,C,D,E,F>J ($p<0.05$) 2) A,B,C,D,E,F>J ($p<0.05$)
6	Meng (2009)[25]	Wistar rats	F	24	250±10	10	14th day after surgery	91	Nr	A: DA High (540 mg/kg per day)(n=10) B: DA Low (180 mg/kg per day)(n=10) C: AG (110 mg/kg per day)(n=10)	D: Sham (n=10) E: OVX (n=10) F: Nilestriol (3.6 mg/kg per day)(n=10)	1. BMD 2. Bone 1) Ca 2) P 3. Serum 1) OC 2) ALP 3) NO, NOS 4. Histomorphometric 1) Tb.Th	1. A>E ($p<0.01$) B>E ($p<0.01$) C>E ($p<0.01$) 2. 1) C>E ($p<0.05$) 2) A>E ($p<0.05$) C>E ($p<0.05$) 3. 1) A>E ($p<0.05$) C>E ($p<0.05$) 2) A<E ($p<0.05$) B<E ($p<0.05$) C<E ($p<0.05$) 3) C>E ($p<0.01$) 4. 1) A>E ($p<0.05$) B>E ($p<0.05$) C>E ($p<0.05$)

Table II. Continued

No	Study (year)	Animal	Sex	Age (wk)	Weight (g)	N	Starting point of intervention	Duration (d)	Extraction method	Experimental groups	Control groups	Outcomes	Results
7	Li (2010b)[26]	Wistar rats	F	Nr	270±20	10	15th day after surgery	90	Nr	A: DA High dose (200 mg/kg per day) (n=14) B: DA Middle dose (100 mg/kg per day) (n=11) C: DA Low dose (50 mg/kg per day) (n=11)	D: Sham (n=10) E: OVX (n=14)	1. BMD 2. Serum 1) ALP 2) OC 3. Maximum load of femur 4. Histomorphometric 1) Tb. N 2) Tb. Sp 3) BV/TV	1. A>E (p<0.01) B>E (p<0.01) C>E (p<0.01) 2. 1) A<E (p<0.01) B<E (p<0.05) C<E (p<0.05) 2) A<E (p<0.01) B<E (p<0.05) C<E (p<0.05) 3. A>E (p<0.05) B>E (p<0.05) 4. 1) A>E (p<0.01) B>E (p<0.05) C>E (p<0.05) 2) A<E (p<0.01) B<E (p<0.05) C<E (p<0.05) 3) A>E (p<0.01) B>E (p<0.05) C>E (p<0.05)
8	Zheng (2004)[27]	SD rats	F	16-20	260-300	12	7th day after surgery	84	Nr	A: Freeze drying of deer antler (100 mg/kg per day)(n=12) B: Heat treated deer antler (100 mg/kg per day) (n=12)	C: Normal (n=12) D: OVX (n=12) E: Gushukang capsule (6,000 mg/kg per day)(n=12) F: Nilestriol (0.6 mg/kg q7d)(n=12)	1. BMD 2. Serum 1) P 2) Mg 3) Estradiol 4) OC 5) ALP 3. Histomorphometric 1) Tb. Th	1. A>D (p<0.05) B>D (p<0.01) A>B>F (p<0.01) 2. 1) B>F (p<0.05) A>B,D,F (p<0.01) 2) B>D (p<0.01) A<B (p<0.05) 3) A>D (p<0.01) B>D (p<0.01) 4) A<D (p<0.01) B<D (p<0.01) 5) A<D (p<0.01) 3. 1) A>D (p<0.01) B>D (p<0.01)
9	Gong (2019)[28]	SD rats	F	Nr	200-220	8	7th day after surgery	84	Nr	A: DA polysaccharide (10,000 mg/kg per day)(n=8) B: DA polypeptide (10,000 mg/kg per day)(n=8) C: DA polysaccharide and polypeptide mixture(10,000 mg/kg per day)(n=8)	D: Sham (n=8) E: OVX (n=8) F: Xianlingigubao (Nr mg/kg per day) (n=8) G: Bujiale (Nr mg/kg per day)(n=8)	1. BMD 2. Serum 1) ALP 2) BMP-2 3) E2	1. A>E (p<0.05) B>E (p<0.05) C>E (p<0.05) 2. 1) A>E (p<0.05) B>E (p<0.05) C>E (p<0.05) 2) A>E (p<0.05) B>E (p<0.05) C>E (p<0.05) 3) A>E (p<0.05) B>E (p<0.05) C>E (p<0.05)

Table II. Continued

No	Study (year)	Animal	Sex	Age (wk)	Weight (g)	N	Starting point of intervention	Duration (d)	Extraction method	Experimental groups	Control groups	Outcomes	Results
10	Qu (2019)[29]	SD rats	F	Nr	220-250	10	7th day after surgery	84	Nr	A: DA (400 mg/kg per day)(n=10)	B: Normal (n=10) C: OVX (n=10) D: Xianlingigubao (300 mg/kg per day)(n=10) E: Bujiale (0.2 mg/kg per day)(n=10)	1. BMD	1. A>C,D,E ($p<0.05$)
11	Tseng (2016)[30]	SD rats	F	12	Nr	5	1st day after surgery	140	Immersed in 60% ethanol for 1 month and freeze-dried	A: DA+SDR (50 mg/kg per day) (n=5) B: DA+SDR (200 mg/kg per day) (n=5) C: DA+HAY (50 mg/kg per day) (n=5) D: DA+HAY (200 mg/kg per day) (n=5)	E: Sham (n=5) F: OVX (n=5) G: ES (0.1 mg/kg per day)(n=5)	1. Maximal load of Femur 2. Histomorphometric 1) BV/TV 2) Tb. Sp 3) TB. N 3. Serum 1) Estradiol 2) OC	1. A>F ($p<0.05$) B>F ($p<0.05$) C>F ($p<0.01$) D>F ($p<0.01$) 2. 1) A>F ($p<0.01$) B>F ($p<0.01$) D>F ($p<0.01$) 2) A<F ($p<0.001$) B<F ($p<0.001$) C<F ($p<0.01$) D<F ($p<0.05$) 3) A>F ($p<0.05$) B>F ($p<0.05$) C>F ($p<0.05$) D>F ($p<0.05$) 3. 1) C>F ($p<0.05$) D>F ($p<0.05$) 2) C<F ($p<0.001$) D<F ($p<0.001$)

SD: Sprague-Dawley, Nr: not reported, DA: deer antler, Normal: normal group without surgery, Sham: sham operated group without removing the ovaries, OVX: ovariectomy group, BMD: bone mineral density, Cr: creatinine, Ca: calcium, OA: old antler, AG: antler glue, NO: nitric oxide, ALP: alkaline phosphatase, BMP-2: bone morphogenetic protein type 2, BV/TV: bone volume/total volume, Tb. Sp: trabecular separation, Tb. N: trabecular number, OC: osteocalcin, SD:Sika Deer, RD: Red Deer, NOS: nitric oxide synthase, Tb. Th: trabecular thickness, SDR: velvet antler from silk deer fed with sorghum distillery residue, HAY: velvet antler from silk deer fed with Hay

평가자 눈가림(blinding of outcome assessment)은 11편[20-30]의 연구 중 어느 연구에서도 그 방법에 대한 언급이 없어 11편[20-30] 모두 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가하였다.

불완전한 결과자료(incomplete outcome data) 항목은 프로토콜은 없지만 원문을 검토하였을 때 예상되는 모든 결과값을 보고한 것으로 판단되어 10편[20-25,27-30]의 연구에는 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가하였다. 단, Li 등[26]의 연구에서는 실험 설계 시 설정한 그룹당 rat의 수에 비해 실제 실험에서 증가된 변화가 있었으나 그 이유가 명확하게 언급되어 있지 않아 결과값에 영향을 줄 수 있다고 판단하였다. 따라서 1편[26]의 연구에서 불완전한 결과 자료(incomplete outcome data) 항목에서 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가하였다.

선택적 결과보고(selective reporting) 항목은 Li 등[26]의 연구에서 실제 실험에서 변동된 표본 수는 결과값의 유의성과 관련이 있을 수 있다고 판단되어 비뚤림 위험 불확실한 것으로 평가하였고 그 외 10편[20-25,27-30]의 연구에서는 원문 검토 결과 연구 방법에서 언급한 평가 도구들을 모두 보고한 것으로 판단되어 비뚤림 위험 낮음으로 평가하였다.

그 외 비뚤림(other bias) 항목은 Li 등[26]의 연구에서는 연구 설계 과정에서 설정한 것과 다르게 실제 실험에 참여한 실험군과 대조군의 수가 증가하였으나 이에 대한 언급이 없어 추가적인 비뚤림이 발생할 가능성이 크다고 판단하여 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가하였다. 그 외의 10편[20-25,27-30]의 연구에서는 그 외 비뚤림(other bias) 항목을 평가할 만한 충분한 근거가 부족하다고 판단하여 비뚤림 위험은 불확실한 것으로 평가하였다(Figs. 2, 3).

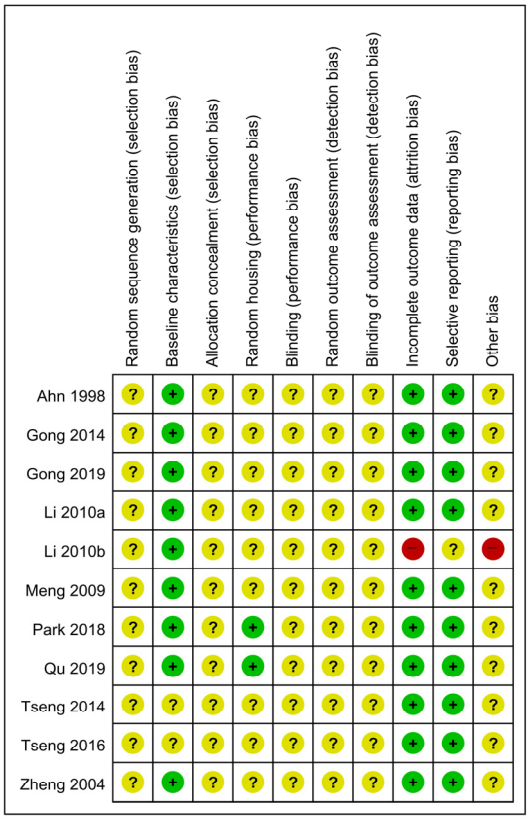

Fig. 2. Risk of bias summary. ?: unclear isk of bias, +: low risk of bias, -: high rise of bias.

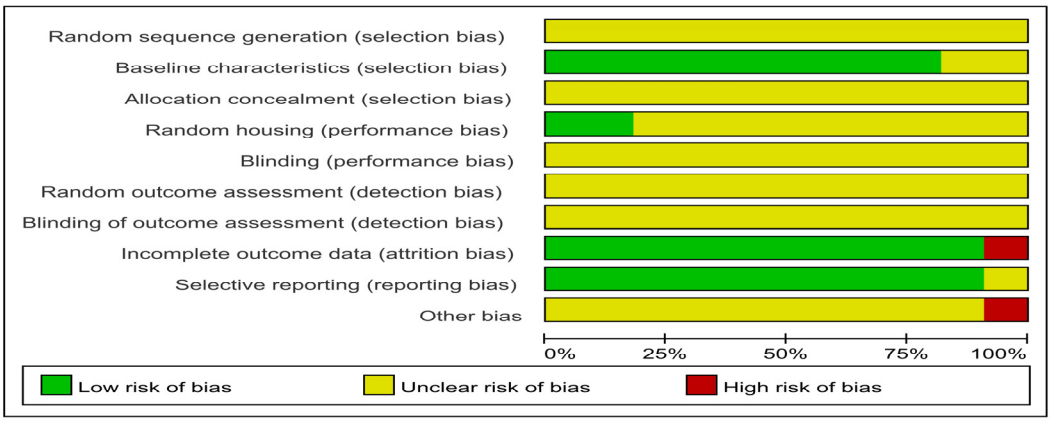

Fig. 3. Risk of bias graph.

4. 메타분석 결과

1) 골밀도

평가 지표로 골밀도를 측정한 9편[20-22,24-29]의 논문에 대하여 메타분석을 시행하였다. 그 결과 녹용 단일 추출물을 투여한 군은 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 골밀도가 높았다(SMD=2.11; 95% CI=1.58~2.65; Z=7.75; p<0.00001; I^2=56%)(Fig. 4).

2) 녹용의 농도에 따른 골밀도

골밀도를 측정한 9편의 논문 중 녹용의 농도에 따른 변화를 관찰한 실험 연구 3편[22,25,26]에 대하여 녹용 농도에 따른 골밀도의 변화를 알아보기 위하여 메타분석을 시행하였다. 3편[22,25,26]의 논문 모두 각각 녹용의 농도가 높은 군이 낮은 군에 비해 통계적으로 유의하게 골밀도가 높았다(SMD=1.28; 95% CI=0.74~1.82; Z=4.63; p< 0.00001; I^2=9%)(Fig. 5).

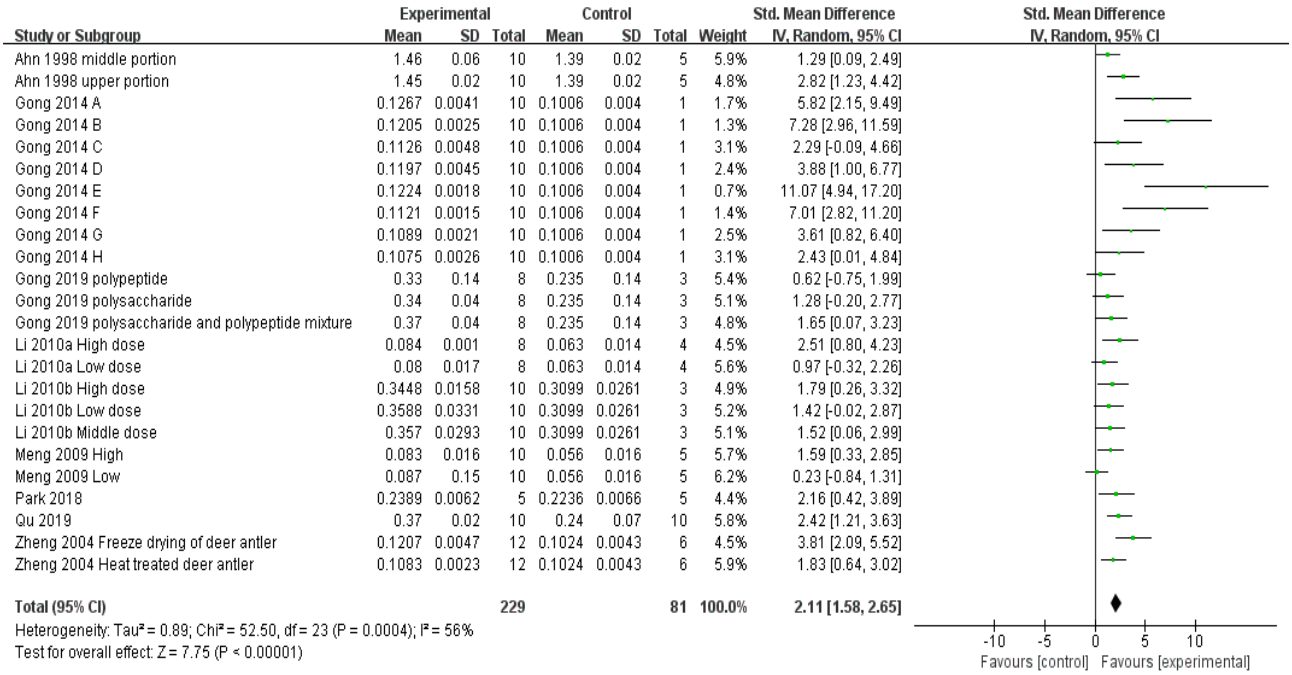

Fig. 4. Meta analysis results for bone mineral density. A: Top part of Sika deer's the first forked antler, B: Top part of Sika deer's the second forked antler, C: Top part of Sika deer's the first three-forked antler, D: White slice of Sika deer's the first forked antler, E: Blood slice of Sika deer's the first forked antler, F: Top part of Red deer's forked antler that seems like lotus flower, G: Blood slice of Red deer's unforked antler, H: White slice of Red deer's three-forked antler.

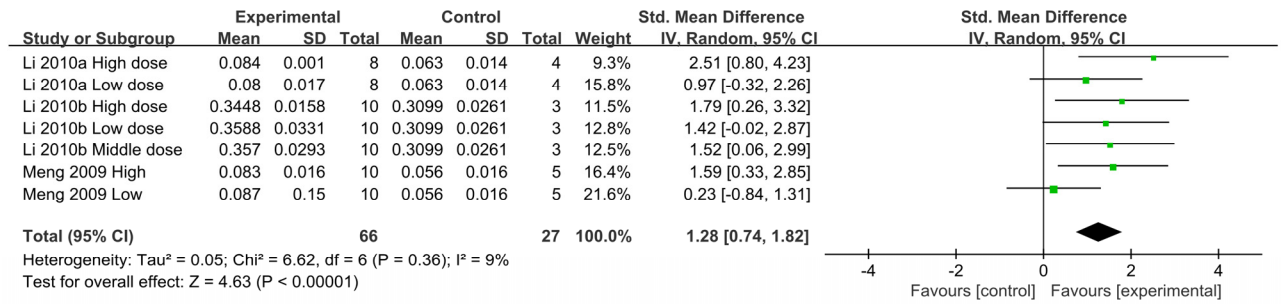

Fig. 5. Meta analysis of bone mineral density according to the concentration of deer antler.

고찰

뼈는 살아 있는 조직으로 파골세포와 조골세포의 작용으로 일생 동안 지속적으로 파괴와 재형성의 과정을 겪게 되는데, 이러한 교체(turnover) 과정에서 조골세포와 파골세포의 작용이 불균형을 이루게 되면 골량이 감소하여 골다공증이 발생하게 된다[2]. 골밀도는 20~30대에서 가장 높고 약 35~40세까지 유지하다가 그 이후 골 흡수가 골 형성보다 상대적으로 증가하게 되면서 매년 약 0.3~0.5% 정도 골소실이 시작되고, 특히 여성의 경우 폐경기가 시작되면서 급격하게 골소실이 진행되어 작은 충격에도 골절이 쉽게 발생해 일상생활에도 큰 지장을 주게 된다[33]. 또한 노인에서도 골모세포 감소, 비타민D 부족, 영양부족 등 여러 요인으로 인해 골절이 발생하여 삶의 질 저하, 골절된 부위 재골절, 감염 질환이나 2차 합병증이 발생하는 경우가 많으며, 이것이 사망률 증가의 요인이 되기도 하므로 조기 예방 및 치료가 중요하다[34]. 골다공증의 약물치료로 사용되는 비스포스포네이트 등과 같은 골흡수 억제제들은 장기투여 시 소화불량, 오심, 턱뼈 괴사 등의 부작용이 있으며 이미 진행된 골다공증의 경우 감소된 골량을 다시 증가하기는 어렵다는 점에서 치료제로서의 한계가 있다[6]. 이러한 한계를 극복하기 위해 현재 조골세포를 표적으로 인체 내 부작용을 최소화하면서 골 형성을 촉진하는 치료제를 개발하기 위한 노력이 계속 진행되고 있다[7].

한의학에서 골다공증은 <素問>에 기록되어 있는 '骨痿' 또는 '骨痺'의 범주로 생각할 수 있으며 주요 병인은 腎陽虛, 腎陰虛로 보아 滋腎陰하고 補腎陽하는 치법을 위주로 하였다[8,35]. 鹿茸은 대표적인 補陽藥으로 肝, 腎 二經에 귀경하여 補腎陽, 强筋骨하는 효능이 있고, lysine, polypeptide 등 여러 종류의 아미노산과 지질 성분, collagen 등을 함유하여 뼈를 튼튼하게 하는 기능을 한다[10]. 鹿角은 이미 골질화된 숫사슴의 뿔로 단백질, 인산칼슘, 마그네슘 등으로 구성되어 行血消腫하는 효능이 있으나 대체로 녹용보다는 强筋骨하는 효과가 약하고, 鹿角을 농축하여 만든 아교질인 鹿角膠는 滋補止血하는 효능이 녹각보다 우수하나 녹용보다는 그 효과가 떨어져 長服해야 효과를 나타낸다고 알려져 있다[21,23,36]. 골다공증에 대한 단일 한약추출물 또는 한방복합처방의 효과를 알아보기 위한 실험 연구들은 활발하게 진행되었는데, 이러한 실험 연구의 결과들을 종합하여 체계적으로 고찰하고 분석한 연구는 부족하다[9,12]. 이에 저자는 지금까지 연구된 많은 한약재들 중에서 흔히 骨의 성장 및 회복, 유합에 효과가 있다고 알려져 있는 녹용, 녹각에 한정하여 골다공증이 유발된 동물모델을 대상으로 진행된 연구들의 체계적 문헌 고찰을 통해 객관적인 효과를 밝히고 임상에서의 근거를 마련하고자 하였다.

선정기준에 따라 최종 선정된 11편의 동물실험 연구 모두 rat을 이용한 실험 연구였다. Rat의 성별에 대해 살펴보면 난소를 절제하여 골다공증을 유발한 11편[20-30]의 연구에서는 female rat으로 실험하였다(Table II). 여성의 경우 폐경기에 골 형성을 촉진하는 에스트로겐의 급격한 감소로 골 소실이 빠르게 진행되어 골다공증 발병률이 남성에 비해 압도적으로 높게 된다. 이러한 골다공증의 병태 생리학적 기전으로 인해 대부분의 골다공증에 관한 연구들이 여성에 초점을 맞추고 있다. 그에 따라 본 연구에서도 11편[20-30]의 모든 연구에서 female rat을 사용하여 폐경기 여성의 골다공증과 유사한 환경을 유도한 것으로 생각된다.

중재 방법은 녹용 단일 추출물만 이용한 연구가 9편[20,22-24,26-30]이었고, 녹용과 녹각교를 이용한 연구가 1편[25], 녹용, 녹각, 녹각교 세 가지 단일 추출물을 이용한 연구가 1편[21]이었다. 골질화 되지 않은 미성숙한 사슴의 뿔인 녹용은 뿔 속에서 혈류순환이 원활하게 이루어져 각종 영양 성분이 풍부한 반면 녹각은 성장이 완료된 숫사슴의 각질화된 단단한 뿔로 영양 성분이 다소 휘발되어 상대적으로 녹용보다 효능이 떨어지기 때문에 補腎陽의 대표적 약재인 녹용 관련 연구가 많은 것으로 생각된다.

연구별로 매우 다양한 지표들이 활용되어 각 연구들의 효과를 정량적으로 합산하기 위해 1차 결과 변수와 2차 결과 변수를 선정하여 그 효과를 살펴보았다. 1차 결과 변수인 골밀도(BMD)는 골다공증을 진단하는데 가장 유용한 1차적인 지표로 총 9편[20-22,24-29]의 연구에서 측정되었다. 2차 결과 변수로 혈청 내 골생성 지표인 osteocalcin은 7편[20,23-27,30]에서 측정되었고, 골재형성의 유용한 지표인 ALP를 측정한 연구는 9편[20-28]이었다. Osteocalcin은 골내 유일한 단백질로 골아세포에 의해 생성되며 난소 절제 후 osteocalcin의 수치가 증가하는 경향이 있고, ALP는 골재형성의 중요한 지표로 난소 절제 후 ALP의 활동수

치가 증가하게 되므로 실험 전후 osteocalcin과 ALP의 측정치 변화는 혈청학적으로 골다공증의 유의미한 지표가 된다[37]. 또한 뼈의 교체율 증가가 클수록 osteocalcin의 수치는 증가하게 되는 반면 골밀도(BMD)는 감소하게 되어 역의 상관관계를 가진다고 알려져 있다[38].

또한 2차적 결과변수로 활용한 골의 형태계측학적 지표는 뼈의 해면체와 피질조직의 변화를 측정하기 위한 중요한 방법으로, 폐경기 여성은 해면골의 연속성이 저하되게 되어 쉽게 골절이 유발된다[32]. 해면골의 체적비를 뜻하는 BV/TV와 골소주의 두께인 Tb. Th의 값이 클수록 뼈의 강도가 센 것을 의미하고 반대로 값이 감소할수록 골다공증으로 진행될 확률이 높아짐을 의미한다[38]. 골소주 사이의 거리인 Tb. Sp는 값이 낮을수록 해면골들의 배열이 조밀함을 의미하므로 뼈의 강도가 증가한 것을 의미한다[32]. Li 등[22], Tseng[23], Tseng 등[30]은 단일 녹용 추출물을 투여한 실험군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 BV/TV값과 Tb. N값은 증가하였고, Tb. Sp값은 감소하였음을 밝혔다. 이를 통해 녹용이 해면골의 연속성을 유지하도록 도와주어 골 강도의 감소를 억제하여 골다공증을 예방하는 효과가 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 설정한 결과 지표 외에도 11편의 연구에서 매우 다양한 측정지표들을 측정하여 실험을 하였는데 각 연구들마다 측정한 지표가 상이하여 본 연구에서는 몇 가지 지표만을 선택적으로 연구하였다. 단일 녹용추출물을 중재로 한 Ahn과 Shim[20]은 중재군이 대조군에 비해 urine의 creatinine의 수치를 감소시켰고, calcium/creatinine의 비가 증가하였음을 발표하여 녹용, 녹각을 난소 절제로 인한 신장 기능 저하에 응용할 수 있음을 밝혔다(Table II). 또한, Tseng[23]과 Li 등[26]의 연구에서는 녹용 추출물을 투여한 중재군에서 대퇴골의 힘과 강도를 의미하는 maximum load value 측정값이 대조군에 비해 증가함을 밝혀 골다공증을 억제하는 효과가 있음을 밝혔다(Table II). 또한 폐경 후 estradiol이 급격하게 감소하여 골감소를 유발하는데 Park과 Lee[21], Zheng 등[27], Gong 등[28]의 연구에서 중재군이 대조군에 비해 estradiol이 유의하게 증가하여 난소 절제로 유발된 골다공증 모델에서 혈청 estradiol 수준을 유의하게 증가시켜 골 소실을 예방할 수 있는 근거를 제시하였다(Table II).

단일 녹용 추출물을 투여한 연구 중에서 녹용의 종류, 포제방법, 함유성분 등에 따라 분류하여 그 효과를 비교한 연구들이 있었다[24,27,28]. Gong과 Li[24]의 연구에서는 녹용을 매화록과 마록의 뿔로 나누고, 分枝의 개수, 녹용의 부위에 따라 중재군을 8군으로 나누어 효과를 알아보았는데 매화록이면서 分枝의 개수가 적을수록, 부위가 분골 쪽으로 갈수록 골밀도의 증가율이 높고, 골형성을 촉진하는 인자인 BMP-2의 값이 높은 것으로 나타났다(Table II). 녹용은 서식하는 기후환경에 따라 효능의 정도가 차이가 나는데 추운 환경에서 자랄수록 환경 적응을 위해 각종 영양물질들이 잘 분비되며, 부위별 분류에서도 분골로 갈수록 골질화가 아직 진행되지 않아 각종 영양소와 단백질 등의 성분들이 다량 함유되어 있기 때문에 이러한 결과가 나타난 것으로 생각된다.

Zheng 등[27]은 녹용을 포제방법에 따라 현대의 동결건조 방법을 이용한 活性鹿茸과 기존의 열건조시킨 鹿茸을 비교하였다. 대조군에 비해 두 포제방법을 이용한 녹용 중재군 모두 골밀도 증가에 유의한 효과가 있었고, 특히 동결건조를 시행한 活性鹿茸이 기존 열처리한 鹿茸보다 통계적으로 유의하게 우수한 효과를 나타내었다고 밝혔다(Table II). 이러한 결과는 Yu 등[39]의 연구에서도 기존의 열탕건조를 시행하는 것보다 동결건조를 시행한 경우에 녹용의 유효성분의 소실이 적어 동결건조가 더 우수하다는 결론과 일치하였다.

Gong 등[28]은 녹용이 함유하고 있는 성분별로 나누어 분석하였는데 녹용의 polysaccharide를 鹿茸多糖군, polypeptides를 鹿茸多肽군, 두 가지 성분을 혼합한 鹿茸多糖多肽군으로 나누어 그 효과를 비교하였다. 세 가지 중재군 모두 대조군에 비해서 골밀도가 유의하게 증가하였고, 그 중에서도 두 성분을 혼합한 鹿茸多糖多肽군이 가장 높은 효과를 보였다(Table II). 이는 녹용의 유효한 성분들이 골형성의 촉진을 유도하면서 파골세포의 활성을 억제하여 항골다공증의 효과를 나타낸 것으로 생각된다.

선정된 총 11편의 연구는 비뚤림 위험 평가 결과 모두 무작위배정 방법, 배정순서 은폐, 연구자의 눈가림, 평가결과의 눈가림 등의 방법에 대해 언급한 연구가 없어 이질성이 높고, 비뚤림 위험이 불확실하다고 판단하였다(Figs. 2, 3). 대부분의 전임상 연구에서 무작위 배정, 배정 은폐, 눈가림 등의 항목에 대해서 언급한 연구는 거의 없는 현실로[40], 본 연구에서도 이를 확인할 수 있었다. 이러한 경우 비뚤림이 발생할 가능성이 높게 되어 결과를 왜곡하게 되거나 결과값의 신뢰도가 떨어지게 된다.

따라서 이를 방지하기 위해 동물을 대상으로 한 실험연구에서 질적으로 명확하게 설계된 연구들이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

난소를 절제하여 골다공증을 유도한 rat을 대상으로 단일 녹용 추출물을 중재군으로 한 9편[20-22,24-29]의 골밀도(BMD)를 메타분석한 결과 녹용 단일 추출물을 투여한 중재군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 골밀도가 높은 것으로 나타났다(Fig. 4). 또한 녹용의 농도에 따라 골밀도의 차이가 있는지 알아보기 위하여 녹용의 농도에 따라 실험을 진행한 3편[22,25,26]에 대하여 메타분석을 시행한 결과, 농도가 높은 군이 낮은 군에 비하여 통계적으로 유의하게 골밀도가 높았다(Fig. 5). 신장은 체내 칼슘와 인의 재흡수를 조절하고, 비타민D를 활성화시켜 골대사의 정상적 기능에 중요한 역할을 한다. 한의학에서 신장이 뼈의 기능과 밀접한 연관이 있다는 腎主骨의 관점에서 녹용은 신장의 기능을 보하는 대표적인 약재로 補腎陽하여 신장의 기능을 원활하게 하고 骨髓를 生하고, 益精血하여 체내 골량의 감소를 방지하는 역할을 하였을 것으로 생각된다. 골다공증은 골내 파골세포와 조골세포의 균형이 깨져 파골세포의 재흡수 기능이 증가하여 골소실이 발생되어 진행되는 질환인데 녹용이 파골세포의 재흡수 기전을 억제시켜 골량을 일정하게 유지하였을 것으로 생각된다. 이는 Ahn 등[41]의 연구에서도 녹용 추출물이 RANKL 신호에 의해 유도되는 파골세포를 활성화시키는 유전자의 발현을 억제하여 골소실을 억제하였다는 결과를 통해 확인할 수 있었다. 골다공증은 예방하는 것이 곧 치료의 일환이므로 골밀도가 급격하게 감소하는 시기인 폐경기 여성에게 녹용을 활용하여 골다공증을 예방하고, 노화가 진행되어 골다공증이 이미 시작된 노인층의 경우에는 진행 속도를 늦추어 향후 발생할 수 있는 골절의 위험을 감소시킬 수 있다는 측면에서 이러한 동물실험의 유의한 결과를 토대로 향후 임상에서도 다양한 연구가 진행되어야 할 것이다.

본 연구의 한계는 분석에 포함된 연구와 표본의 수가 많지 않아 결과의 타당도가 부족할 가능성이 있고, 비뚤림 위험 평가 결과 연구의 질이 높지 않아 결과의 해석에 주의가 요구된다는 점이다. 이러한 전임상 단계의 동물실험 연구들의 결과를 인간에게 적용하기 위해서는 아직도 많은 과정이 요구되는데 연구 설계 및 실험에 있어 방법론적으로 충분한 보완과정이 그 출발점이라 할 수 있다. 동물실험 연구의 체계적 문헌고찰은 임상연구의 중요한 근거 마련이라는 목적에서 중요한 의의가 있는데 SYRCLE과 Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Date from Experimental Studies은 이러한 동물연구의 방법론적 질을 높이기 위한 평가도구와 지침을 제시하는 등 동물실험 연구에서의 그 객관적인 근거를 높이기 위한 노력들이 계속 되고 있다[8]. 이렇게 동물 연구의 한계를 극복하기 위한 노력에도 불구하고, 현재까지도 동물실험 연구에 대한 연구 의식, 방법론적 질을 높이기 위한 실제적인 노력들은 부족한 현실이다. 앞으로 실제 동물 연구에서 실험을 시작하기에 앞서 방법론적 질을 높이기 위한 노력들이 반드시 선행되어야 하며, 이러한 노력으로 연구 결과의 타당도와 신뢰도가 높아진 동물실험 연구들이 임상에서 유의한 근거로 활용될 수 있기를 기대한다.

요약하면 본 연구는 골다공증이 유발된 동물모델에서 녹용 단일 추출물 경구 투여의 골다공증 억제 효과에 대해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하여 개별 연구들의 결과를 종합하여 체계적으로 분석하였다는데 의의가 있다. 본 연구의 메타분석 결과는 녹용이 골다공증 동물모델에서 골다공증 억제 효과가 있음을 시사하고 있으나 포함된 논문 수와 표본의 수가 적고, 비뚤림 위험이 높아 명확한 결론을 내리기에는 한계가 있어 높은 수준의 근거로 활용되기엔 주의 깊은 해석이 필요하다.

결론»»»»

녹용 단일 추출물의 골다공증 유발 동물모델에 대한 경구 투여 효과를 객관적으로 알아보기 위하여 11편의 연구를 선정하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행한 결과 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 동물모델로는 모두 rat을 이용하였으며, 11편 모두 rat의 난소 절제로 골다공증을 유발하였다.
2. 녹용만 이용한 연구가 9편으로 가장 많았고, 녹용과 녹각교를 비교한 연구가 1편, 녹용, 녹각, 녹각교 세 가지를 비교한 연구가 1편이었다.
3. 메타분석 결과 녹용을 투여한 군이 대조군에 비하

여 유의하게 골밀도가 높았고, 녹용의 농도가 높은 군이 낮은 군에 비하여 유의하게 골밀도가 높았다.

4. 본 연구 결과 녹용이 특히 골밀도 항목에서 유의한 효과를 나타내어 동물모델에서 골다공증에 대한 억제 효과의 가능성을 시사하고 있으나, 동물연구의 특성상 비뚤림 위험이 높아 주의 깊은 해석이 필요하다.

References»»»»

1. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. Ann Intern Med. 2017;167(3):17-32.
2. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton. Subcell Biochem. 2019;91:453-76.
3. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults. Med Clin North Am. 2020;104(5):873-84.
4. Health Insurance Review & Assessment Service. Osteoporosis [Internet] 2020 [cited 2020 Dec 1]. Available from: URL: http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIInsInfo.do.
5. Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(2):255-63.
6. Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: a new pharmacological option for osteoporosis. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(3):130-5.
7. Yavropoulou MP, Makras P, Anastasilakis AD. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(10):1201-10.
8. Zhang ND, Han T, Huang BK, Rahman K, Jiang YP, Xu HT, Qin LP, Xin HL, Zhang QY, Li YM. Traditional Chinese medicine formulas for the treatment of osteoporosis: implication for antiosteoporotic drug discovery. J Ethnopharmacol. 2016;189:61-80.
9. Xiao YP, Zeng J, Jiao LN, Xu XY. Review for treatment effect and signaling pathway regulation of kidney-tonifying traditional Chinese medicine on osteoporosis. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2018;43(1):21-30.
10. Zha E, Dandan L, Bai X, Zhou T, Li Y, Shenyang G, Yue X. A recombinant polypeptide from velvet antler of Cervus nippon Temminck exhibits similar immunomodulatory effects as its natural counterpart. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2016;38(6):385-9.
11. Wu MH, Huang Y, Xu HK, Xie Y, Zhang T, Ma ZG, Zhang Y, Cao H. Herbalogical study on Cervi Colla. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2020;45(5):1188-93.
12. Seo MS, Kim HC, Choo WJ. The review on the study of osteoporosis in Korean medicine journals. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves. 2013;8(2):67-78.
13. Wang ZQ, Li JL, Sun YL, Yao M, Gao J, Yang Z, Shi Q, Cui XJ, Wang YJ. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trails. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013:356260.
14. Kim JM, Choi SM, An HD. Effects of the pharmacopuncture in animal models for treatment of osteoporosis: a review of animal study reports published in Korea. J Korean Med Rehabil. 2016;26(2):75-83.
15. Leenaars M, Hooijmans CR, van Veggel N, ter Riet G, Leeflang M, Hooft L. A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. Lab Anim. 2012;46(1):24-31.
16. Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. Lab Anim. 2010;44(3):170-5.
17. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014;14:43.
18. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:ED000142.
19. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hrobjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Tomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an undated guidline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
20. Ahn DK, Shim SD. Effects of the Cerbi Cornu on the aged ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. Kor J of Herbology. 1998;13(1):1-23.
21. Park HI, Lee KH. Comparison of the effects of deer antler, old antler, and antler glue on osteoporosis in ovariectomized rats. J Acupunct Res. 2018;35(1):21-7.
22. Li Y, Zhao Y, Tang R, Qu X. Preventive and therapeutic effects of antler collagen on osteoporosis in ovariectomized rats. African Journal of Biotechnology. 2010;9(38): 6437-41.
23. Tseng SH, Sung CH, Chen LG, Lai YJ, Chang WS, Sung HC, Wang CC. Comparison of chemical compositions and osteoprotective effects of different sections of

velvet antler. Journal of Ethnopharmacology. 2014;151(1): 352-60.
24. Gong W, Li F. Quality evaluation on different specifications of Cervi Cornu Pantotrichum with its effect on ovariectomized osteoporosis model rats, China Journal of Chinese Materia Medica. 2014;39(12):2326-9.
25. Meng HY, Qu XB, Li N, Yuan S, Lin Z. Effects of pilose antler and antler glueon osteoporosis of ovariectomized rats. Journal of Chinese Medicinal Material. 2009;32(2): 179-82.
26. Li Y, Zhao Y, Tang R, Qu X. Prevention and therapeutic effect of Sika Deer Velvet collagen hydrolysate on osteoporosis in ovariectomized rats. Natural Product Research and De-velopment. 2010;22:578-81.
27. Zheng HX, Ren YL, Du S, Lin SR, Huo YS. Comparative study on the preventive and therapeutic effects of active deer antler and hot-fried antler on osteoporosis in ovariectomized rats. Chinese Archives Of Traditional Chinese Medicine. 2004;22(4):616-8.
28. Gong W, Zheng HX, Li F, Qu L, Liu W. Effect of pilose antler compound extraction on ovariectomized osteoporosis model rats. Lishizhen Medicine And Materia Medica Research. 2019;30(8):1819-21.
29. Qu L, Gong W. Experimental evaluation of Cornu Cervi pantotrichum intervention in ovariectomized rats with osteoporosis. Laboratory Animal and Comparative Medicine. 2019;39(1):52-5.
30. Tseng SH, Chen LG, Lai YJ, Wang KT, Wang CC. Effects of different forages on the chemical compositions and antiosteoporotic activities of velvet antlers. Animal Science Journal. 2016;87(8):989-96.
31. Bailey S, Karsenty G, Gundberg C, Vashishth D. Osteocalcin and osteopontin influence bone morphology and mechanical properties. Ann N Y Acad Sci. 2017;1409(1):79-84.
32. Chavassieux P, Chapurlat R, Portero-Muzy N, Roux JP, Garcia P, Brown JP, Libanati C, Boyce RW, Wang A, Grauer A. Bone-forming and antiresorptive effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis: bone histomorphometry and microcomputed tomography analysis after 2 and 12 months of treatment. J Bone Miner Res. 2019;34(9):1597-608.
33. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):898-907.
34. Vandenbroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. Clin Interv Aging. 2017;12:1065-77.
35. Gan D, Xu X, Chen D, Feng P, Xu Z. Network pharmacology-based pharmacological mechanism of the Chinese medicine Rhizoma drynariae against osteoporosis. Med Sci Monit. 2019;25:5700-16.
36. Ren C, Gong W, Li F, Xie M. Protective and therapeutic effects of Pilose antler against kidney deficiency-induced osteoporosis. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2019;65(5): 24-31.
37. Zhang J, Zhang W, Dai J, Wang X, Shen SG. Overexpression of Dlx2 enhances osteogenic differentiation of BMSCs and MC3T3-E1 cells via direct upregulation of Osteocalcin and Alp. Int J Oral Sci. 2019;11(2):12.
38. Lee YC, Chan YH, Hsieh SC, Lew WZ, Feng SW. Comparing the osteogenic potentials and bone regeneration capacities of bone marrow and dental pulp mesenchymal stem cells in a rabbit calvarial bone defect model. Int J Mol Sci. 2019;20(20):5015.
39. Yu YB, Lee SH, Jeong SK, Kwon YS, Kang NJ, Boo YM, Kim YO, Kim HC. Physicochemical study of Cervi Parvum cornu processed by lyophilization. Kor J Herbology. 2003;18(1):79-85.
40. Ritskes-Hoitinga M, Leenaars M, Avey M, Rovers M, Scholten R. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;(3):ED000078.
41. Ahn JY, Kim JH, Ki JY, Kwak HB, Oh JM, Kim YK. Inhibitory effects of water extract of Cervi parvum cornu, Carthami tinctorii fructus and their combination on osteoclast differentiation and bond resorption. Herbal Formula Science. 2010;18(2):167-82.