

한약이 류마티스 관절염 환자의 골다공증에 미치는 영향: 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 위한 프로토콜

권도영¹ · 구지향¹ · 이은정

대전대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Effects of Herbal Medicines on Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Study Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis

Do Young Kwon, K.M.D.¹, Ji Hyang Gu, K.M.D.¹, Eun Jung Lee, K.M.D.

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

¹The first two authors contributed equally to this study.

This study was supported by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF-2021R1A2C2013483).

RECEIVED June 17, 2022

REVISED June 30, 2022

ACCEPTED July 4, 2022

CORRESPONDING TO

Eun Jung Lee, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 75 Daedeok-daero, 176 beongil, Seo-gu, Daejeon 35235, Korea

TEL (042) 470-9128

FAX (042) 470-9005

E-mail jungkahn@hanmail.net

Copyright © 2022 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study is designed to identify the effectiveness of herbal medicine for osteoporosis in rheumatoid arthritis.

Methods We will investigate 10 databases, 4 Korean databases (KoreaMed, KMBASE, Koreanstudies Information Service System [KISS], ScienceOn) and 6 of abroad (PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure [CNKI], WanFang, Citation Information by NII [CiNii]) without publication date, language limitation for clinical study of herbal medicine for osteoporosis in rheumatoid arthritis. Type, dose, duration, frequency of herb medicine will be analyzed.

Results Randomized controlled trials about herbal medicine or herb extract for osteoporosis in rheumatoid arthritis should be included in the study. Cochrane's risk of bias tools will be used to assess quality of the study. Mean differences or standardized mean differences of 95% confidence intervals will be calculated and data synthesis will be conducted using Review Manager (RevMan, ver.5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark).

Conclusions It is expected to provide basic data for the active use of herb medicine by systematically synthesizing and analyzing the actual situation, effectiveness, and safety of herb medicine for osteoporosis in rheumatoid arthritis. (**J Korean Med Rehabil 2022;32(3):77-84**)

Key words Osteoporosis, Rheumatoid arthritis, Herbal medicine, Systematic review

서론»»»»

골다공증은 발병 빈도가 높은 대사성 골질환 중 하나로, 골량 감소 및 미세구조 이상이 특징인 전신적 골격계 질환이며¹⁾ 임상적으로 골절이나 이차적 구조적 변

화가 나타나기 전까지는 증상이 없는 경우가 많아 조기 진단이 어렵다²⁾. 골다공증의 종류는 연령, 원인, 임상적 특징에 따라서 일차성 골다공증과 이차성 골다공증으로 분류할 수 있다. 그중 이차성 골다공증은 연령과 상관 없이 골다공증을 유발할 수 있는 원인질환이 선행되어 발생한 골다공증으로 위장관질환, 내분비질환, 골수질환,

결합조직질환, 약물 등이 원인이 된다³⁾.

류마티스 관절염은 염증질환으로 이차성 골다공증의 원인 중 대표적인 질환으로 알려져 있다. 이에 대한 원인은 아직 규명되지 않았으나 유전 요인과 환경적 인자의 상호작용으로 인해 자가항원에 대한 면역관용이 무너지면서 자가면역이 발생하는 것으로 추정하고 있다⁴⁾. 류마티스 관절염이 골다공증을 유발하는 기전은 염증성 사이토카인에 의해 파골세포가 활성화되어 생기는 뼈와 관절의 파괴가 원인으로 알려져 있다⁵⁾. 이러한 경우 특히 가동관절의 활막조직에 생긴 염증이 지속되면서 활막의 증식과 이로 인한 연골 및 뼈 손상을 동반한다^{6,7)}. 2014년 기준 류마티스 관절염 환자에서 골다공증의 유병률은 약 30%로 일반인에 비해 2배 높으며 폐경 후 여성의 경우 최대 1.5배 증가한다고 보고된 바 있다^{7,8)}. 또한 일반인에 비해 류마티스 관절염 환자에서 골다공증성 골절의 발생률이 높아 류마티스 관절염 환자에게 골다공증이 발병하면 이로 인한 삶의 질 저하 뿐만 아니라 의료비 부담이 증가하여 심각성이 큰 것으로 알려져 있다⁹⁾.

국내에서 일반적인 골다공증 치료는 골흡수억제제와 골형성촉진제를 사용하고 있으나¹⁰⁾ 이차성 골다공증에는 일반적 치료 외에도 원인질환의 치료가 이루어지는 것이 가장 중요한 요소이다. 따라서 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증의 치료는 전신적인 관절염을 조절함으로써 국소적 골소실을 예방하기 위해 적절한 류마티스 관절염 치료제를 선택하여 사용하게 된다. 대표적으로 메토틀렉세이트, 레플루노마이드, 하이드록시클로로퀸 등을 중심으로 한 비특이적 면역억제제와 그 외 생물학적제제, janus kinase (Jak) 저해제 등이 골소실을 예방하기 위해 사용할 수 있는 치료제로 알려져 있다¹¹⁾. 그러나 류마티스 관절염 치료에 사용하는 양방 표준 치료제 중 일부가 골다공증을 악화시킬 수 있다는 견해가 있으며 최근까지도 류마티스 관절염 치료제가 골밀도 감소를 예방할 수 있는지에 대한 상반된 결과의 연구들이 보고되고 있다^{6,12,13)}.

한의학적으로 골다공증은 骨痿, 骨痺 등으로 불리며 腎氣의 虛弱이나 先天稟受의 不足을 원인으로 骨質의 약화가 일어난다. 《素問·五藏生成論》에서는 ‘腎之合骨也’, 《素問·陰陽應象大論》에서는 ‘腎生骨髓’라 하며, 腎이 骨, 骨髓를 주관한다고 보는데, 임상에서도 骨痿,

骨痺와 골다공증을 연결하여 腎虛, 腎陽虛, 腎陰虛, 肝腎虧虛, 脾腎兩虛 등으로 변증하여 치료한다¹⁴⁾. 류마티스 관절염은 關節酸痛, 疼痛, 重着, 腫大 등의 증상이 나타나므로 痺證, 歷節風과 연관성이 있다고 생각된다¹⁵⁾. Yoo와 Lee¹⁶⁾과 An 등¹⁷⁾은 류마티스 관절염에 대한 한약 및 한약 추출물의 효과를 보고한 바 있으며, Ouyang 등¹⁸⁾은 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증에 한약을 사용하여 골밀도를 개선시켰다고 보고하였다.

류마티스 관절염 환자에서 이차성 골다공증의 발병은 삶의 질 저하, 의료비 부담 증가와 같은 사회적 문제를 일으켜 예방과 치료가 중요하다고 생각한다⁹⁾. 현재까지 국내외에서 골다공증과 류마티스 관절염에 대한 한약 치료 효과를 분석한 선행연구는 많은 반면 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증에 대한 한약 및 한약 추출물의 치료 가능성은 근거 있는 선행연구가 없어 알 수 없는 실정이다⁹⁾. 또한 이를 치료하기 위해 사용하던 기존의 항류마티스약제가 골밀도에 유의한 변화를 주지 않거나 골밀도 감소를 억제하지 못한다는 등의 연구 결과가 보고되고 있어^{6,12,13)} 골밀도에 주는 영향을 단정할 수 없을 뿐만 아니라 실질적인 골밀도의 개선을 보였다고 보고된 연구는 없었으므로 기존 치료의 변화가 필요할 것으로 생각한다. 이에 본 연구는 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증 환자의 골밀도 개선에 한약 및 한약 추출물이 효과적인가라는 연구 질문을 해결하고자 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 계획하였다.

대상 및 방법

류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증에 대한 한약, 한약 추출물의 골밀도 개선 효과를 알아보기 위한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구로 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)의 매뉴얼²⁰⁾에 서술된 participants, intervention, comparison, outcome, study design에 따라 핵심질문을 설정하고 연구를 설계하였다.

1. 핵심질문

본 연구의 핵심질문은 ‘한약 및 한약 추출물이 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증 환자의 골밀도를 개선시키는가’이다. 구체적으로는 류마티스 관절염 치료제를 단독으로 사용한 환자보다 한약 및 한약 추출물을 병행한 환자의 골밀도 개선이 더 유의하였는가와 류마티스 관절염 치료제와 골다공증의 표준치료제를 사용한 환자보다 한약 및 한약추출물을 추가 병행한 환자의 골밀도 개선이 더 유의하였는지를 확인한다.

1) 연구 대상(participants)

연구질문에 따라 연구 대상은 골다공증을 진단받은 류마티스 관절염 환자로 한다. 골다공증의 진단 기준은 1994년 World Health Organization에서 정의한 기준에 따라 골다공증을 T-score \leq -2.5, 골감소증을 -1.0 \geq T-score $>$ -2.5, 정상을 T-score $>$ -1.0인 경우로 판단한다¹⁾. 그 외 환자의 연령, 성별, 인종, 이환기간과 질병의 경중 등에는 제한을 두지 않도록 한다.

2) 중재법(interventions)

한약이나 한약 추출물을 중재로 하며 제형에는 제한을 두지 않으나 투여 방법은 경구로 제한하고 이외 다른 제한은 두지 않는다. 한약과 기타 보존적 치료를 병행한 연구도 포함하되 대조군에서도 동일한 치료가 포함되어 한약 복용으로 인한 결과임을 알 수 있는 연구로 제한한다. 중재 기간 및 횟수에는 제한을 두지 않는다.

3) 대조군(comparisons)

대조군으로 기존의 보존적 치료에 사용하고 있는 골흡수 억제제, 골형성 촉진제, 그 외 칼슘제, 비타민 D 등 혹은 류마티스 관절염 치료제로 사용되는 메토티렉세이트, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드 등 양약, placebo를 사용한 연구를 대상으로 한다. 대조군 치료 방법은 경구 투여 및 주사제 투여 등의 방법을 모두 포함할 것이며 대조군의 치료 방법, 기간, 횟수는 제한하지 않는다.

4) 중재 결과(outcomes)

(1) 주 평가 항목(primary outcomes)

골밀도를 주 평가 항목으로 하며 측정 방법은 이중에너지 X선 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA), 정량적 컴퓨터단층촬영(quantitative computed tomography), 방사선 흡수계측법(radiographic absorptiometry), 정량적 초음파측정법(quantitative ultrasonometry), 정량적 자기공명영상(quantitative magnetic resonance) 등 제한을 두지 않는다.

(2) 이차 평가 항목(secondary outcomes)

이차 평가 항목으로는 혈중 골대사 지표, 염증 지표, 이상 반응과 횡수를 사용한다. 선정된 연구에서 혈중 골대사 지표로는 calcium, phosphorus, alkaline phosphatase 을 사용하며, 염증 지표로는 erythrocyte sedimentation rate, creactive protein 등과 같이 분석 가능한 수준으로 빈용된 지표를 사용하여 한약이 골밀도의 변화 뿐만 아니라 실질적인 혈액학적 수치의 개선 효과를 가져 오는지에 대해서도 고찰하고자 한다. 이상반응은 연구 과정에서 의약품을 투여받은 환자에게 발생한 모든 바람직하지 않고 의도되지 않은 증상, 증후, 질병 등을²⁾ 포함한다. 연구 과정에서 시행한 중재와 인과 관계가 의심되는 이상반응과 그 횡수를 확인하고 총 연구 대상 환자 수 대비 이상반응을 보인 환자의 수를 계산하여 부작용 발생률을 확인함으로써 안전성을 평가한다.

5) 연구 설계(study designs)

인간을 대상으로 시행한 국내·외 무작위 대조시험(randomized controlled trial)에 한하여 선정하며 연구 유형이 환자-대조군 연구(case-control study), 전향적·후향적 관찰연구(observation study), 동물실험, 사례연구(case study, case series), 종설, 문헌 검토(literature review), 프로토콜일 경우는 제외하기로 한다.

또한 연구 중 치료 대상이 골다공증 및 골감소증으로 진단받지 않은 단순 류마티스 관절염 환자인 경우이거나 대조군에 한약 또는 한약 추출물을 투여하여 치료군에 투여한 한약, 한약 추출물에 대한 효과를 파악할 수 없는 경우도 제외한다.

2. 데이터베이스 선택 및 검색 방법

연구에서 사용할 데이터베이스(database, DB)는 미국 국립의학도서관(National Library of Medicine)에서 제시한 Core, Standard, Ideal 모델에 따라 Core DB를 우선적으로 선정하였으며 본 연구에 필요하다고 판단한 특정한 DB를 추가하였다²⁰⁾.

국내 데이터베이스로는 KoreaMed (<http://www.koreamed.org>), KMBASE (<http://kmbase.medic.or.kr>), Koreanstudies Information Service (KISS; <http://kiss.kstudy.com>), ScienceOn (<https://scienceon.kisti.re.kr>)을, 국외 데이터베이스로는 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), EMBASE (<http://www.Embase.com>), Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com>), China National Knowledge Infrastructure (CNKI; <http://www.cnki.net>), WanFang (<http://www.wanfangdata.com>), Citation Information by NII (CiNii; <https://cir.nii.ac.jp>)를 활용한다. 자료 검색 시 시간, 국가, 언어에는 제한을 두지 않는다.

3. 검색 전략

독립된 두 명의 연구자(KDY, GJH)가 10개의 데이터베이스를 통해 검색을 시행하며 검색식은 연구 대상과 중재를 중심으로 설정한다. 국외 데이터베이스인 PubMed와 Cochrane Library에서는 연구 대상 관련 검색어로 MeSH term인 ‘Arthritis, Rheumatoid’, ‘Rheumatic disease’와 ‘osteoporosis’, ‘Bone Diseases, Metabolic’을 불리언 연산자 AND로 조합하였으며, 검색 시 연구의 누락을 최소화하기 위해 그 외 ‘rheumat*’, ‘reumat*’, ‘osteoporo*’, ‘osteopeni*’ 등도 포함하였다. 중재 치료 검색어는 MeSH term인 ‘Medicine, Chinese Traditional’, ‘Medicine, Korean Traditional’와 그 외 ‘herb*’, ‘TCM’, ‘decoction*’, ‘kampo medicine*’ 등의 검색어도 활용한다. EMBASE에서는 Emtree를 활용하여 ‘rheumatoid arthritis’, ‘rheumatic disease’, ‘osteoporosis’, ‘metabolic bone disease’, ‘Chinese medicine’, ‘Korean medicine’, ‘Kampo medicine’, ‘oriental medicine’ 등을 조합하였으며 그 밖에도 데이터베이스에 적합하게 언어를 한국어, 중국어, 일본어로 선택하여 검색한다. Table I은 대표적으로 PubMed에서 사용할 검색식이다.

Table I. Search Strategy Used in PubMed

No.	Search items
1	Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]
2	rheumatic diseases[MeSH Terms]
3	rheumat*[Title/Abstract]
4	reumat*[Title/Abstract]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	osteoporosis[MeSH Terms]
7	osteoporo*[Title/Abstract]
8	Bone Diseases, Metabolic[MeSH Terms]
9	“bone loss”[Title/Abstract]
10	“low bone densit*”[Title/Abstract]
11	osteopeni*[Title/Abstract]
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	Medicine, Chinese Traditional[MeSH Terms]
14	“Chinese medicine*”[Title/Abstract]
15	Medicine, Korean Traditional[MeSH Terms]
16	“Korean medicine*”[Title/Abstract]
17	herb*[Title/Abstract]
18	TCM[Title/Abstract]
19	decoction*[Title/Abstract]
20	“kampo medicine*”[Title/Abstract]
21	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
22	#5 AND #12 AND #21

4. 자료 선정

두 명의 연구자(KDY, GJH)가 검색된 논문의 제목과 초록을 확인하며 1차로 선정, 배제 기준에 따라 선별한다. 이후 1차에서 선정한 논문의 원문 확인 작업을 시행하여 2차 검토를 한 후 최종적으로 분석할 연구를 결정한다. 독립된 두 연구자 간 의견이 불일치할 경우 해당하는 연구를 함께 검토하여 합의점을 찾고, 합의가 이루어지지 않을 경우 제3의 다른 연구자(LEJ)의 의견을 구하여 선정 여부를 결정한다. 자료 선정 과정은 Fig. 1과 같이 시행한다.

5. 자료 추출

최종 선정된 연구는 두 명의 연구자(KDY, GJH)가 독립적으로 전문을 확인하여 정보를 추출하기로 한다. 추

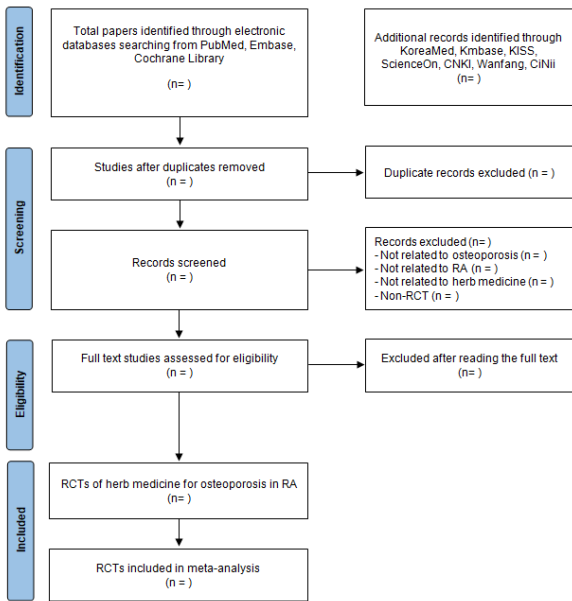


Fig. 1. Flowchart of the study selection process. KISS: Koreanstudies Information Service System, CNKI: China National Knowledge, Infrastructure, CINI: Citation Information by NII, RA: rheumatoid arthritis, RCT: randomized controlled trial.

Table II. Data Extraction Variables

Content	Date items
Study information	Author(s), year of publication, country, language of publication, location of the study,
Number of participants	Number of participants enrolled, number of participants randomized, number of participant eligible, number of participants dropped-out
Participants	Average (median) age, gender, race, diagnostic criteria for osteoprosis, duration of rheumatoid arthritis, BMD score, physical health
Intervention	Name of herb medicine (extract), type of herb medicine (extract), method of extraction, dose of intervention, duration and frequency of intervention, length of intervention session
Comparison	Name of intervention, type of intervention, dose of intervention, duration and frequency of intervention, length of intervention session
Outcome	BMD score, bone metabolism markers, inflammation markers, adverse event
Follow-up	Duration of follow-up

BMD: bone mineral density.

출 대상 항목은 Table II와 같으며 검토 과정 중 두 명의 연구자 간 의견 불일치가 있을 경우 제 3의 연구자(LEJ)의 의견을 통해 조정한다.

6. 비뚤림 위험 평가

최종적으로 선정된 연구의 비뚤림 위험 평가를 수행하기 위해 NECA²⁰의 지침에 따라 Cochrane의 Risk of bias 도구를 사용한다. 두 명의 독립된 연구자가 무작위 배정 순서의 생성(random sequence generation), 배정 순서의 은폐(allocation concealment), 연구 대상자와 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel), 결과 평가에 대한 눈가림(blinding of outcome assessment), 불충분한 결과 자료(incomplete outcome data), 선택적 보고(selective reporting), 기타 비뚤림 위험(other bias)의 총 7가지 항목에 대하여 비뚤림 위험 높음, 낮음, 불확실함으로 평가한다. 평가 과정 중 두 연구자 간 의견이 불일치할 경우 충분한 논의를 거쳐 결론을 도출하거나 제3의 연구자의 개입을 통해 해결한다. 만약 선정된 문헌의 수가 10편 이상일 경우 출판비뚤림에 대한 분석을 진행하기로 한다.

7. 메타분석

메타분석은 Cochrane의 Review Manager (RevMan) 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 이용하여 시행한다. 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증에 대해 한약 또는 한약 추출물의 치료 효과 분석을 위해 골밀도를 연속형 변수로 보아 평균차(mean difference)를 95% 신뢰구간(confidence interval)과 함께 계산하여 결과를 합성한다. 이때 생물학적 변화를 잘 반영하며 일반적으로 가장 많이 사용하는 장비인 DXA로 측정된 골밀도로 제한하여 메타분석을 시행한다²³). 연구 간의 통계학적 이질성은 Higgins의 I² 동질성 검정을 이용해 계산하여 각각의 연구가 동질하다고 판단될 시 고정효과 모형(fixed-effect model)을 사용하고 I²값이 50% 이상으로 이질성이 높을 경우 변량효과 모형(random-effect model)을 이용하여 메타분석을 수행한다. 중재와 결과 평가 항목이 동일한 연구끼리 메타분석을 시행하며 가능할 경우 한약 및 한약 추출물의 종류 또는 대조군의 종류에 따라 subgroup analysis를 시행한다.

고찰»»»

골다공증이란 조골세포와 파골세포의 기능 조절 불균형으로 인해 조골세포는 억제되고 파골세포가 활성화되어 발생하는 질환이다²⁴. 골다공증 환자는 대부분 특별한 증상 호소가 없으나 신체적 변형이나 척추골격의 해부학적 변화가 이미 동반되었다면 급성 및 만성으로 통증이 나타날 수 있으며 골강도의 약화로 골절 위험이 높아지면서 작은 충격에 의해 골절이 유발되는 경우가 많다²⁵.

골다공증은 원인이나 연령, 임상적 특징 등에 따라 일차성 골다공증과 이차성 골다공증으로 분류할 수 있다. 일차성 골다공증은 골다공증을 유발할 수 있는 다른 질환이 동반되지 않았을 때 발생하는 경우를 말하며 폐경 후 골다공증(제1형 골다공증)과 노년골다공증(제2형 골다공증)으로 나뉜다²⁶. 이차성 골다공증은 최대 골량 획득에 지장을 주거나 부가적인 골소실을 일으키는 약물 또는 질환에 노출되어 발생한 골다공증을 의미한다². 그 중 대표적으로 류마티스 관절염은 이차적으로 골다공증을 일으키는 빈도가 높은 질환으로 알려져 있다¹⁰.

류마티스 관절염은 염증성 사이토카인에 의해 활막염의 파급, 연골파괴와 뼈의 변형, 관절주위 골다공증을 일으키는 염증질환이다³. 류마티스 관절염이 골다공증을 유발하는 기전은 염증성 사이토카인에 의해 파골세포를 활성화하여 뼈와 관절의 파괴가 생기는 경우와 류마티스 관절염의 치료를 위해 장기간 면역억제제 및 글루티코르티코이드를 복용하여 골대사의 불균형이 발생하는 경우 두 가지로 나눌 수 있다. 전자의 경우 염증이 관절조직에 발생하며, 특히 가동관절의 활막조직에 생긴 염증이 지속되면서 활막의 증식과 이로 인한 연골 및 뼈 손상을 동반한다⁴⁻⁶. 동일한 성별, 연령의 인구나 비교했을 때 류마티스 관절염 환자에서 골다공증성 골절 발생률이 더 높을 뿐만 아니라 The National Data Bank for Rheumatic Diseases의 자료에 따르면 골다공증성 골절이 류마티스 관절염 환자의 사망 원인 중 세 번째를 차지한다고 하여 이를 예방하기 위해 조기에 골소실을 막기 위한 치료가 필요한 실정이다^{27,28}.

국내에서 일반적인 골다공증 치료는 골흡수억제제로 bisphosphonate, selective estrogen receptor modulators, 여성호르몬, receptor activator of nuclear factor-κB ligand

억제제인 denosumab 등과 골형성촉진제로 부갑상선호르몬제인 teriparatide, 기타 활성형 비타민 D 등을 사용한다¹⁰. 이 중 bisphosphonate 계열의 약물이 대표적이나 위장관계 부작용이나 장기 복용 시 턱뼈 괴사 또는 비전형적 골절의 가능성이 있는 것으로 보고된 바 있다²⁹. 이차성 골다공증의 치료는 적절한 칼슘과 비타민 D 섭취, 생활습관 개선 등 일반적인 골다공증의 치료 뿐만 아니라 원인이 되는 질환의 치료가 반드시 필요하다². 이러한 이유로 현재 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증의 지속적 골소실을 예방 및 치료하기 위해 비특이적 면역억제제, 생물학적제제, Jak 저해제 등 적절한 항류마티스 약제를 대중적으로 사용하고 있다⁴. 그러나 항류마티스 약제가 실제로 골밀도 감소를 막을 수 있는지에 대해서 다양한 결론의 연구들이 보고되고 있어 효과와 안전성 면에서 불확실성이 있다. 3년간 메토틀렉세이트를 저용량으로 투여받은 류마티스 관절염 환자와 투여하지 않은 환자의 골밀도를 비교한 경우 골밀도에 유의한 차이가 없었으므로 장기간 저용량의 메토틀렉세이트 사용은 골소실과 관련이 없다는 연구가 보고된 적 있다². 반면 류마티스 관절염 환자를 메토틀렉세이트를 복용한 군과 그 외 항류마티스약제를 복용한 군으로 나누어 매년 골밀도를 추적한 결과 두 군에서 모두 골소실이 나타났다는 연구도 보고되어 기존의 류마티스 관절염 치료제가 골소실을 억제할 수 있는지에 대해 결론을 지을 수 없는 실정이다¹³.

이에 본 연구는 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증 환자의 골밀도와 이와 관련된 골대사 및 염증 지표 개선에 한약과 한약 추출물이 유효성을 가지는지 알아보기 위한 목적으로 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 계획하였다. 선정된 데이터베이스에서 시간, 국가, 언어에 제한 없이 인간을 대상으로 한 무작위대조시험을 검색하되 연구 대상은 골다공증으로 진단받은 류마티스 관절염 환자로, 중재는 한약 또는 한약 추출물을 경구로 투여하는 방법으로 설정하였다. 대조군은 골흡수억제제, 골형성촉진제, 그 외 비타민 D, 칼슘제, 기존에 사용되던 류마티스 관절염 치료제 등의 양약으로 하였으며 치료 방법은 경구 투여와 주사제 모두 포함한다. 평가 도구는 골밀도를 주 평가 항목으로 하고 그 외 혈중 골대사 지표, 염증 지표를 이차 평가 항목으로 하여 혈액학적 수치 변화에도 유효한지 알아보려고 하며 안전성을 위해

연구 대상 환자수 대비 부작용 발생률까지 확인한다.

본 연구 계획의 단점은 선정된 연구에서 사용한 한약 및 한약 추출물의 종류나 치료 기간이 일정하지 않아 이질성이 있을 수 있는 점, 본 연구에서 평가 항목으로 사용할 척도와 선정된 연구들에서 사용한 척도가 상이할 경우 결과 분석에 제한이 있을 수 있다는 점 등이 연구 결과에 영향을 줄 수 있다는 것이다. 그러나 기존에 연구되지 않았던 류마티스 관절염으로 인한 이차성 골다공증에 대한 한약 또는 한약 추출물의 효과와 안전성을 체계적으로 종합하고 분석하여 향후 이차성 골다공증에서 한약의 적극적 활용을 위한 기초 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

References»»»»

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. 1993;94:646-50.
2. Chung HY. Osteoporosis diagnosis and treatment 2007. *Journal of Korean Endocrine Society*. 2008;23:76-108.
3. Korean Society for Bone and Mineral Research. Osteoporosis. 5th ed. Seoul:Koonja Publishing. 2016:154-233.
4. Korean College of Rheumatology. Rheumatology. 2nd ed. Seoul:Panmuneducation. 2018:184-233.
5. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:234-50.
6. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
7. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522-30.
8. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53:1759-66.
9. Wu H, Cheng K, Guo Q, Yang W, Tong L, Wang Y, Sun Z. Mapping knowledge structure and themes trends of osteoporosis in rheumatoid arthritis: a bibliometric analysis. *Front Med*. 2021;8:787228.
10. Korean Society for Bone and Mineral Research. Physician's guide for osteoporosis. Seoul:Korean Society for Bone and Mineral Research Publishing. 2020:88.
11. Cho SK, Sung YK. Treatment strategy for patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Assoc*. 2020;63(7):422-30.
12. Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, Cremer M, Palmieri G, Kaplan S. Effects of long-term administration of methotrexate on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Calcified Tissue International*. 1999;64:100-1.
13. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, Pasero G. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000;18:327-31.
14. Hong SM, Lee EJ. Effects of herbal medicines on bone mineral density score in osteoporosis or osteopenia: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Rehabil*. 2021;31(2):49-55.
15. Oh SJ, Ha HJ, Gu JH, Park YC, Oh MS, Jung IC, Lee EJ. The effect of herbal medicine on rheumatoid arthritis animal model: a systematic review of animal experiment studies published in Korea and overseas. *J Korean Med Rehabil*. 2020;30:103-16.
16. Yoo CK, Lee YJ. A case report of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis with oriental medication and DMARDs & NSAIDs tapering. *J Pediatr Korean Med*. 2013;27(4):31-8.
17. An KS, Woo CH, Kwon OG, An HD. Therapeutic effects of Binsosan (檳蘇散) on adjuvant-induced rheumatoid rats. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription*. 2008;16(2):115-31.
18. Ouyang GL, Feng XH, Xiao LB, Huang Z, Xia Q, Zhu F. Effects of Chinese herbal medicine Qianggu capsule on patients with rheumatoid arthritis-induced osteoporosis: a report of 82 cases. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2012;10(12):1394-9.
19. Jin YX, Wu P, Mao YF, Wang B, Zhang JF, Chen WL, Liu Z, Shi XL. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*. 2017;20(4):516-25.
20. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, Suh HS, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analysis for intervention. 1st ed. Seoul:National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011:24-75.
21. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
22. Park JE, Oh DS, Choi JY, Jung SY, Kim AR, Koo CM, Jung HJ, Choi SM. Review of adverse events in acupuncture treatment. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2007;13(3):79-85.

23. Kim HS, Dong KR, Ryu YH. Accurate quality control method of bone mineral density measurement -focus on dual energy X-ray absorptiometry-. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2009;32(4):361-70.
24. Ge J, Li SQ, Chen J, Xie LH, Xu HJ, Ma HZ. The effect of Xuling invigorating bone prescription on bone mineral density and the protein expression of OPG and RANKL in rat osteoporosis model. *Chin J Osteoporos*. 2016;22(5):592-5.
25. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. *Korean medicine rehabilitation*. 4th ed. Seoul:Koonja Publishing. 2015:35-134.
26. Lim YW, Sun DH, Kim YS. Osteoporosis: pathogenesis and fracture prevention. *Journal of the Korean Hip Society*. 2009;21:6-16.
27. Fardellone P, Salawati E, Monnier LL, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361.
28. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:885-906.
29. Choi HJ. Treatment for osteoporosis: focusing on bisphosphonate therapy. *Korean J Fam Pract*. 2013;3:16-24.