Check for updates

동충하초 복합추출물로 치료받은 류마티스 관절염 환자군에 대한 후향적 관찰 연구

고성환 · 김상우 · 김남훈 · 김시연[1] · 이은정*

대전대학교 한의과대학 한방재활의학과교실, 1 : 대전대학교 대전한방병원 임상시험센터

Cordyceps Militaris Complex extract Treatment for Rheumatoid Arthritis : A Retrospective Observational Study

Seong Hwan Ko, Sang Woo Kim, Nam Hoon Kim, Si Yeon Kim[1], Eun-jung Lee*

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University,
1 : Clinical Ttrial Center, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

The purpose of this study is to observe the effect of Cordyceps Militaris(CM) complex extract treatment on patients diagnosed with rheumatoid arthritis(RA). We reviewed medical records of 9 rheumatoid arthritis patients who visited the pain & rehabilitation center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University and were treated with CM complex extract from October 14, 2019 to October 14, 2020. We analyzed the records of DAS 28(Disease Activity Score 28), CDAI(Clinical Disease Activity Index), SDAI(Simplified Disease Activity Index), VAS(Visual analogue Scale), and KHAQ-D(Korean Health Assesment Questionnaire-Disability Index) before and after treatment to evaluate the effects of CM complex extract on RA. As a result, the scores of DAS 28($p<0.05$), CDAI($p<0.01$), SDAI($p<0.01$) and VAS($p<0.01$) were statistically significantly decreased, after 8 weeks of taking CM complex extract in RA patients. In conclusion, CM complex extract treatment may have potential effects of reducing disease activity and pain and improving quality of life in patients diagnosed with RA.

keywords : Rheumatoid arthritis, Herbal medicine, Disease Activity Score 28, Cordyceps Militaris complex extract, Clinical Disease Activity Index

서 론

류마티스 관절염은 관절을 침범하는 자가면역질환으로 통증과 강직을 주 증상으로 하여 일상생활의 불편함과 삶의 질에 영향을 준다[1]. 류마티스 관절염이 진행되면 전신 관절에 비가역적 손상이 유발되어 구조적 변형이 일어나므로, 관절의 비가역적 손상을 예방하는 것이 치료의 요점이다[2].

현재 류마티스 관절염의 표준치료법은 항류마티스 약제(Disease-modifying anti- rheumatic drugs, DMARDs)와 비스테로이드성 소염진통제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 사용하는 것이다[3]. 이후 경우에 따라 저용량 경구 글루코코르티코이드나 관절내 주사[3], 표적치료제[4] 등을 사용한다. 그러나 항류마티스 약제는 폐렴, 면역력 저하, 간 기능 및 신 기능장애 등 다양한 부작용을 유발한다[5]. 또한 치료제의 효과가 나타나는 데 수개월이 걸려 관절변형을 예방해야 하는 초기 치료 시기를 놓치기도 한다[6].

류마티스 관절염에 대한 한약 치료 연구는 최근까지 활발히 진행되어오고 있다. 지금까지 거습복합방(祛濕複合方)[7], 소시호탕합사령산(小柴胡湯合平胃散)[8], 강활도체탕(羌活導滯湯)[9], 산비탕가감(散痺湯加減)[10] 에 대해 유효성을 보고하는 연구가 발표되었다. 류마티스 관절염에 처방되는 한약에 대한 안전성과 관련된 논문에는 10년간 류마티스 관절염에 한약 처방을 받은 환자들의 간손상은 0.58% 정도로 낮아 그 안전성에 대한 보고도 있다[11].

동충하초의 주성분 중 하나인 cordycepin은 류마티스 관절염 활막의 섬유아세포에서 IL-1β (interleukin-1 beta)로 인한 MMP-1(matrix metalloprotenases-1), MMP-3(Matrix metalloproteinase-3)의 발현을 억제하고[12] 염증성 사이토카인의 발현을 억제함으로써 APKs(activatedprotein kinase), NF-κ

* Corresponding author
Eun-Jung Lee, Pain & Rehabilitation Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University, 75, Daedeok-daero 176 beon-gil, Seo-gu, Daejeon, South Korea, 302-869
·E-mail : jungkahn@hanmail.net ·Tel : +82-42-470-9128

·Received : 2021/07/05 ·Revised : 2021/09/22 ·Accepted : 2021/10/13

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2021.10.35.5.193
Available online at https://kmpath.jams.or.kr & http://jppkm.org

B(nuclear factor kappa B) 와 같은 다양한 염증 경로를 조절하는 것[13]으로 알려져 있다. 동충하초 복합추출물(Cordyceps Militaris complex extract, CM)은 동충하초, 저육, 매실 진액으로 구성된 처방이다. 이 처방은 대전대학교 대전한방병원 통증재활센터에서 류마티스 관절염 환자 중 DMARDs와 스테로이드를 복용하는 환자에게 처방하여 관절통 및 부종이 감소 되는 것을 확인한 것으로 Type II collagen 유도 관절염 동물모델에서 면역조절 및 염증반응의 감소에 유효성이 보고되었다[14]. 다만 CM을 류마티스 관절염 환자에게 적용하여 결과를 보고한 연구는 부족한 실정이다.

이에 저자는 류마티스 관절염 환자에 대한 CM의 치료 효과와 안전성을 평가하기 위하여 후향적 관찰연구를 진행하였고 이에 대해 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2019년 10월 14일부터 2020년 10월 14일까지 대전대학교 대전한방병원 통증재활센터에 류마티스 관절염 진단받은 후 내원한 환자는 총 12명이었다. 이 중 선정기준을 만족하지 않는 3명을 제외한 9명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 관찰하였다.

1) 기관생명윤리위원회(institutional review board, IRB) 임상연구 승인

본 관찰연구는 환자의 개인 정보를 기록하지 않은 후향적 관찰연구로 대전대학교 대전한방병원 기관생명윤리위원회(IRB)에서 심의면제(DJDSKH-21-E-28-1)를 받아 연구를 진행하였다. 연구 대상의 선정 및 제외 기준은 아래와 같다.

2) 선정기준

(1) 류마티스 관절염 진단을 받은 환자

(2) 만 20세 이상 만 75세 이하의 남녀

(3) 2019년 10월 14일부터 2020년 10월 14일까지 대전대학교 대전한방병원 통증재활센터에 류마티스 관절염 진단받은 후 내원하여 CM으로 한약 치료를 받은 환자

(4) 의무기록에 기록된 DAS28 점수가 2.6 초과인 경우

3) 제외기준

(1) 의무기록에 평가항목에 대한 기록이 누락 되어 있는 경우

(2) 류마티스 관절염과 관련된 외과적 수술의 이력이 있는 경우

(3) CM 이외의 한약 치료가 들어간 경우

(4) 과거력에 간암 또는 간경변증, 만성 신부전, 울혈성 심부전 등 간이나 신장 질환 치료 이력이 있는 경우

2. 연구방법

본 연구는 환자의 의무기록을 후향적으로 관찰한 연구로서, 총 9명의 의무기록을 분석하였다.

1) 수집한 자료 항목

(1) 성별 및 연령

(2) BMI(Body Mass Index)

(3) 흡연 및 음주 여부

(4) 유병 기간

(5) 류마티스 관절염과 관련된 복용 약물

(6) 치료 평가도구

① DAS28(Disease Activity Score 28)

② CDAI(Clinical Disease Activity Index)

③ SDAI(Simplified Disease Activity Index)

④ VAS(Visual analogue Scale)

⑤ KHAQ-DI(Korean Health Assesment Questionnaire-Disability Index)

(7) 부작용

3. 한약치료

류마티스 관절염으로 진단받은 환자 9명에게 8주간 CM을 처방하였고, 다른 치료는 처방되지 않았다. CM은 동충하초 1.5g, 저육 45g, 매실진액 9g을 1첩으로 탕전하여 1일 1첩 120cc씩 3팩을 복용하도록 환자에게 안내하였다.

4. 평가방법

1) DAS28[15]

DAS28은 류마티스관절염 환자에게서 질병의 활성도를 검사하는 지표이다. 전신 28개의 관절의 압통 및 부종여부, CRP(C-reactive protein)수치 또는 ESR(Erythrocyte sedimentation rate)수치를 바탕으로 다음과 같은 계산식에 따라 류마티스관절염의 경중여부를 판별한다.

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TEN28} + 0.28 \times \sqrt{SW28} + 0.70 \times \ln(ESR \text{ or } CRP) + 0.014 \times GHVAS$$

DAS28 점수상 5.1점 이상은 활동적인 RA를 나타내고, 3.2점 이하는 낮은 활성도를, 2.6점 이하는 완전관해를 의미한다(Table 1). 처음 값과 비교하여 볼 때 0.6이하의 점수변화는 치료 효과가 없음을, 0.6점 초과 1.2점 이하는 중등도의 효과를, 1.2점의 초과는 상당한 효과를 보였다는 것을 알 수 있다. TEN(Tender joint)은 압통이 있는 관절의 수를 의미하며 SW(Swollen joint)는 부종이 있는 관절의 수, GHVAS(Global health visual analogue scale)는 0~100점 사이의 환자를 평가하는 질병 활성도 점수를 의미한다. 점수는 시작 시 8, 12주 후 점수를 측정하였다.

2) CDAI & SDAI[16]

CDAI와 SDAI는 모두 류마티스 관절염 환자의 질병 활성도를 평가하기 위한 지표로 사용된다. CDAI는 다음과 같은 계산식을 따른다. CDAI = SW(28) + TEN(28) + PGA + EGA. SW는 DAS28에서와 마찬가지로 28개 관절 중 부종이 있는 관절 수를, TEN은 압통이 느껴지는 관절의 수를 의미한다. PGA는 Patient's global disease Activity의 약자로 0부터 10점 사이 점수 중 환자 스스로 느끼는 질병 활성도를 점수로 나타내는 것이고, EGA는 Evaluator's Global disease Activity의 약자로 평가자가 환자의 질병 활성도를 0부터 10점 사이로 평가하는 것이다. CDAI 점수가 22점 초과인 경우는 높은 질병 활성도를, 22점 이하 10점 초과인 경우엔 보통의(Moderate) 질병 활성도를, 10점 이하, 2.8점 초과인 경우는 낮은 질병 활성도를, 2.8점 이하인 경우엔 류마티스 관절염의 관해를 의미한다(Table 1). CDAI는 임상에서 CRP나 ESR 측정

치 등 별도의 임상병리 검사가 필요 없어 간편하다는 장점이 있지만, 반대로 이 점이 한계로 인식되기도 한다. 또한, 발목관절의 침범은 평가할 수 없다는 단점이 있다. 점수는 시작 시 8, 12주 후 점수를 측정하였다.

SDAI는 다음 계산식으로 평가할 수 있다.

SDAI = TEN(28) + SW(28) + PGA + EGA + CRP.

SDAI는 CDAI점수에 CRP 수치를 합산한 값으로 26점을 초과할 경우 높은 활성도를, 26점 이하 11점 초과인 경우엔 보통의 활성도, 11점 이하, 3.3점을 초과할 경우 낮은 활성도를 나타내며, 3.3점 이하는 질병의 관해를 의미한다(Table 1). 점수는 치료 시작 시 8, 12주 후 기록된 점수를 조사하였다.

Table 1. The Classification of the Evaluation indicator's Grade

DAS28	CDAI	SDAI	Grade of scale
>5.1	22>	26>	High
>3.2, 5.2≥	>10, 22≥	>11, 26≥	Moderate
>2.6, 3.2≥	>2.8, 10≥	>3.3, 11≥	Low
≤2.6	≤2.8	≤3.3	Inactive

The values are each Evaluation indicator score

3) VAS[17)]

환자가 느끼는 통증 정도를 객관화하기 위해 VAS ruler를 사용하여 평가하였다. 100㎜의 눈금 없는 수평선의 양쪽 끝을 왼쪽 끝은 통증이 없는 상태, 오른쪽 끝은 환자가 생각할 때 제일 참을 수 없는 통증으로 정해 놓고 환자에게 설명한 후, 환자가 느끼는 현재 통증 정도를 선위에 표시하게 하였다. 0에서 환자가 표시한 지점까지 ㎜자로 재서 점수화한 후 한약 처방을 받기 전, 한약 복용 후 8주, 12주 후 기록된 점수를 수집하여 분석하였다.

4) KHAQ-DI[18)]

Health Assessment Questionnaire[19)]은 Fries 등에 의해 개발된 관절염 환자의 건강 상태를 평가하는 도구이며 류마티스 관절염에 대한 질환 특이 건강상태 측정 도구(disease specific health state instrument)이기도 하다. 본 연구에서는 HAQ를 한국 문화와 실정에 맞게 바꾼 한국어판(KHAQ)을 사용하였다. KHAQ는 다시 장애 지수(diability index) 와 시각적 통증척도(VAS)로 구성되어 있으며, KHAQ-DI는 옷 입기와 몸치장하기(dressing and grooming), 일어서기(arising), 식사(eating), 걷기(walking), 위생(hygiene), 손을 뻗기(reach), 쥐기(grip), 활동(activities)의 8개 척도, 20개 문항으로 구성되어 있으며 각 척도별 점수합의 평균값으로 0(상태가 좋음)부터 3(상태가 가장 나쁨) 사이의 한 값으로 나타내게 된다. 치료 시작 시, 8, 12주 후 기록된 점수를 측정하였다.

5) 안전성 평가

한약 복용 중 발현되는 이상 반응조사, 한약 복용 전후에 시행되는 임상병리검사(complete blood count & Differntial Count, HbA1C, Aspartate transaminase(AST), Alanine transferase (ALT), Gamma glutamyltransferase(γ-GTP), Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine, Total bilirubin, Glucose, Total protein, Albumin, Urine Analysis(U/A) 검사를 통해 평가한다.

5. 통계

통계처리는 SAS 9.4버전(SAS Institute Incorporated, Cary, NC, USA.)을 이용하여 통계처리를 하였다. 유효성 평가변수의 초기특성을 파악하기 위하여 기술통계 분석을 했으며 연속형 변수는 평균±표준편차로 정리하였다. 유효성 평가변수인 DAS28, CDAI, SDAI, VAS, KHAQ-DI는 시점 간 평균 변화의 통계적 유의성을 분석하기 위하여 Paired t-test를 이용하여 분석하였다. P-value가 0.05 미만인 경우 통계적 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 일반적 특성

성별은 총 9명 중 남성 1명, 여성 8명으로 분석되었다. 연령의 평균과 표준편차는 59.1±8.8이었다(Table 2).

체질량지수(BMI)를 분석했을 때 평균은 23,75±2.53이었으며 9명 중에 정상범주(18.5kg 이상 23kg 미만)에는 2명, 과체중(23kg 이상 25kg 미만)은 3명, 1단계 비만(25kg 이상 30kg 미만)은 4명이었다(Table 2).

류마티스 관절염의 주요 위험인자인 흡연은 남성 1명 이외 여성 8명은 비흡연자였으며 음주는 총 2명으로 남성 1명 여성 1명이었다(Table 2).

9명 전체 환자들의 유병 기간은 최소 1개월에서 최대 264개월이었으며 중간값은 59개월이었다(Table 2).

2. 병용 약물의 특징

9명의 환자 중 4명의 환자가 Methotrexate라는 세포독성 항암제를 투약하고 있었으며 진단받은 지 1달 정도 되었던 case 1을 제외하고는 하루에 2.5mg씩 투약 중이었다. 그 외에도 항말라리아제가 치료약으로 쓰였으며 그 종류에는 Oxiklorin, Duroc, HALOXIN 등이 있었고 Oxiklorin은 4명으로 제일 많이 사용되고 있었다. 그 외로는 진통제로 Acetaminophen 계열이나 None Non-steroidal anti-inflammatory drugs 등이 같이 사용되었다(Table 2).

4. 치료효과

1) DAS28

DAS 28 총점은 첫 내원 시와 비교하여 8주와 12주에서 모두 감소하였다. 8주 후 점수는 4.5±1.6이며 12주 후 점수는 4.1±1.6였다. Baseline과 비교하여 8주 후(p=0.039)와 12주 후(p=0.005)의 DAS28 총점의 평균은 처음보다 모두 통계적으로 유의하게 감소하였다(Table 3).

2) CDAI & SDAI

CDAI의 지속적으로 감소하였다. 초기 점수는 28.2±18.9였으며 8주에는 19.3±16, 12주에는 18.4±16.7 것으로 나타났다. 8주(p=0.006)와 12주(p=0.005)에서 모두 유의하게 감소하였다(Table 3).

SDAI는 초기 28.6±19.3으로 8주에 20±16.4, 12주에 19.5±16.9로 측정되어 처음에 비해 8주(p=0.0068)와 12주(p=0.0125)에서 모두 유의한 감소를 보였다(Table 3).

3) VAS

VAS 점수의 4주, 8주, 12주 각 총점은 4주 차에 33.8±29.9, 8주 차에 29.5±30.8, 12주 차에 25.6.8±29.8로 감소하여 측정되었다. Baseline에 비해 8주에 VAS 총점의 변화(p=0.0061)는 통계적으로 유의하였으며 12주(p=0.004)에서도 마찬가지였다(Table 3).

4) KHAQ-DI

KHAQ-DI의 점수는 8주 차에는 24.9±9.5, 12주 차에는 25±9로 측정되었다. Baseline에 비하여 8주 차에는(p=0.0508) 유의미한 감소를 나타내지 못하였으나 12주 차(p=0.0455)에서는 유의미하게 감소하였다(Table 3).

Table 3. Difference of Evaluation indicators between Baseline and 8w,12w

	baseline	8w	12w	B-8w[b)]	B-12w[c)]	P-Valuea)	
						B-8w	B-12w
DAS28	5.3±1.6	4.5±1.6	4.1±1.6	0.7±0.8	1.0±0.8	0.0388*	0.0047**
CDAI	28.2±18.9	19.3±16	18.4±16.7	8.9±7.2	9.8±7.8	0.0061**	0.0054**
SDAI	28.6±19.3	20±16.4	19.5±16.9	8.6±7.1	9.1±8.6	0.0068**	0.0125*
VAS	41.4±26.5	25±28.9	20.7±26.9	16.4±13.3	20.8±15.7	0.0061**	0.004**
KHAQ-DI	34.3±15.1	24.9±9.5	25±9.5	9.4±12.3	9.3±11.8	0.0508	0.0455*

The values are mean ± Standard Deviation(95% confidence interval). a) p-value was evaluated by paired t-test. b) B-8w is the difference of Baseline to 8week. c) B-12w is the difference of Baseline to 12week. * p<0.05. ** p<0.01. *** p<0.001

5. 안전성

9명의 환자에게서 안전성 평가를 위하여 시행한 한약 복용 전후 혈액검사 결과상 임상적으로 중요한 이상 반응은 관찰되지 않았다.

고 찰

류마티스 관절염은 관절을 침범하는 만성 염증성 자가면역질환이다. 류마티스 관절염에서는 면역반응으로 발생한 염증 유발 신호가 매개물질인 IL-1β, IL-6, TNF-α와 같은 물질들에 의해 증폭되어 관절에 통증 및 변형을 유발한다[20]. 따라서 염증 및 자가면역반응에 대한 조절이 류마티스 관절염 치료의 핵심이다.

한의학에서는 역절풍(歷節風), 백호역절풍(白虎歷節風)등의 범주에 해당하며 풍(風), 한(寒), 습(濕)의 사기(邪氣)가 관절이나 경락에 침범하는 것이 원인이다[21]. 류마티스 관절염에 대한 한약 치료의 효과는 국내외의 여러 연구들에서 입증되어 왔다[22].

동충하초는 류마티스 관절염 활막 세포에서 IL-6, IL-1β의 유전발현을 억제하여 염증 조절을 하여 자가 면역질환 및 염증에 매우 안정적인 치료제로 사용될 수 있다[23]. 또한 면역력이 억제된 상황에서 NK세포의 활성을 증가시키는 경로를 통해 세포성 면역력을 향상시킨다[24]. 매실은 무독(無毒), 산삽(酸澁)하여 생진지갈(生津止渴), 해독(解毒)하는 작용으로 염증 질환에 사용 시 염증반응에 관여하는 COX-2(Cyclooxygenase-2)나 면역항체의 억제, NF-κB활성 억제 등을 통한 항염증 효과가 발표되었다[25,26]. 저육의 열수추출물은 쥐에게 실험을 했을 때 비장세포 증식 촉진을 통한 항염증 효과 및 Th1(T helper type 1), Th2(T helper type 2) 사이토카인 증가를 통한 면역기능 강화에 효과를 보였다[27]. 위 연구들과 같이 개별 약재들이나 탕약에 관한 연구는 이루어졌으나 복합추출물

Table 2. General Characteristics of Subjects

Case	age (sex)	BMI	Self-medication(1day-dose)	Past History	Smoking	Drink	Period of morbidity (Mon)[a)]	Das28(Score) & Grade		CDAI(Score) & Grade	
								8week	12week	8week	12week
1	74 (F)[d)]	23.5	Methotrexate 0.36mg Tracinon 2mg Cetamadol Semi 2mg Oxiklorin 100mg	Left wrist lipoma Sciatic bone surgery Hypertension Diabetes Mellitus	No	No	2019/10 ~ 2019/11 (1Mon)	3.94△[b)] Moderate	3.17▼[c)] Low	10.6▼ Moderate	10.6▼ Moderate
2	48 (M)[e)]	26.1	Methotrexate 2.5mg Cele V 200mg Duroc 300mg	Gastric ulcer	Yes	Yes	2017/04 ~ 2019/11 (31Mon)	3.56▼ Moderate	3.22▼ Moderate	17.3▼ Moderate	17.8▼ Moderate
3	56 (F)	23.1	Methotrexate 2.5mg HALOXIN Steroids NSAIDs	Left ankle complex fracture	No	No	2009/01 ~ 2019/12 (131Mon)	3.9△ Moderate	4.01△ Moderate	7▼ Low	7▼ Low
4	69 (F)	25.9	Acetaminophen 300mg Tracinon 0.5mg Oxiklorin 100mg	Hypertension Arrhythmia, Hip joint fracture Clavicle fracture	No	No	2014/01 ~ 2019/12 (59Mon)	2.31▼ Inactive	1.85▼ Inactive	5.5▼ Low	0▼ Inactive
5	52 (F)	26.3	Methotrexate 2.5mg Cele V 200mg Tracinon 1mg	.	No	No	1998/01 ~ 2020/01 (264Mon)	4.41▼ Moderate	3.65▼ Moderate	10▼ Low	10▼ Low
6	60 (F)	19.8	Tracinon 1mg Rimatil Tab.	.	No	No	2000/01 ~ 2020/02 (241Mon)	3.39▼ Moderate	3.25▼ Moderate	9▼ Low	7▼ Low
7	61 (F)	25.4	Oxiklorin 200mg Solondo 10mg Mebuton 1000mg Prograf 1mg	Acute appendicitis	No	Yes	2019/01 ~ 2020/03 (14Mon)	7.23▼ High	7.22▼ High	48▼ High	48▼ High
8	63 (F)	19.9	Methotrexate 2.5mg Solondo 5mg Oxiklorin 200mg Imotun (Every 7days) Suspen 8 hours ER 650mg	.	No	No	2015/01 ~ 2020/04 (63Mon)	6.62▼ High	5.58▼ High	22▼ Moderate	22▼ Moderate
9	49 (F)	24.6	Duroc 300mg Cele V 200mg	Insomnia disorder Hyperthyroidism Right tooth sensory nerve damage	No	No	2016/01 ~ 2020/06 (53Mon)	4.91▼ Moderate	5.12▼ Moderate	44▼ High	43▼ High

a) Duration from first diagnosis of rheumatoid arthritis to hospital visit(Month), b)△: Increase compare to Baseline, c)▼: Decrease compare to Baseline, d): Female, e): Male

에 대한 효과를 연구한 문헌은 부족한 현실이다.

이에 본 연구는 2019년 10월 14일부터 2020년 10월 14일까지 류마티스 관절염을 진단 받고 대전대학교 대전한방병원 통증재활센터에 내원한 환자 중 선정제외기준에 적합한 9명의 의무기록을 관찰하여 CM의 치료 효과에 대해 분석하였다.

성별 분포는 총 9명 중 남자는 1명 여자는 8명으로 여성이 많았다. 평균연령은 59.1±8.8세였다. 신장과 체중은 각각 158.8±5.5cm, 60±8.5kg로 측정되었다. 신장과 체중을 가지고 측정한 BMI를 가지고 5개의 각 평가지표와 1단계 비만을 나누는 25kg 미만과 이상인 군으로 나눠서 치료 전 후로 통계적으로 비교를 해보았으나 치료적 측면에서 영향을 주는 요인은 아니었다. 9명 중 2명을 제외하고는 대부분이 과체중 이상인 경향을 보였으며 대부분 음주(2명)나 흡연(1명)은 하지 않았다. 환자들이 류마티스 질환으로 복용하는 약물은 세포독성 항암제인 Methotrexate와 항말라리아제인 Oxiklorin가 가장 많이 사용되었으며 그 외 진통제가 보조적으로 사용되었다. 환자들의 유병 기간은 최소 1개월부터 최장 264개월까지 있었고 중간값은 59개월 정도로 파악되었다. 평가변수 DAS28을 분석해 본 결과 Baseline에 비하여 8주 차의 변화값이 0.7±0.8 정도로 유의미한 결과(p=0.0388)를 냈으며 12주와의 차이에서도 -1±0.8(p=0.0047) 정도로 유의미하게 결과를 얻어 냈다. CDAI와 SDAI 또한 Basline과 8주 차 12주 차의 총점의 변화를 분석한 결과 CDAI는 baseline 이후 8주와 비교했을 때 8.9±7.2(p=0.006), SDAI에서는 8.6±7.1(p=0.007)로 분석되어 모두 치료 효과가 있었다. 이상의 결과에서 질병 평가도를 관찰하는 모든 지표에서 Baseline 이후 8w와 12w에서 유의미한 차이가 있음을 알 수 있었다. VAS에서도 총점의 변화량을 볼 때 8주(16.4±13.3), 12주(20.8±15.7)에서 총점의 변화량이 유의하게 감소하였다(8주 p=0.006, 12주 p=0.004). 환자들의 삶의 질, 건강 정도를 평가하는 KHAQ-DI에서도 시간이 지날수록 평균점수는 감소하는 경향을 보이며 8주 차에서 통계적으로는 유의한 결과를 얻었다(p=0.022). 또한 CM을 치료약으로 복용한 이후 시행한 혈액검사 평가에서도 큰 이상 반응을 나타낸 사람은 없었다.

류마티스 관절염이 중년여성에게서 발병 비율이 높다는 연구[28]와 마찬가지로 이번 연구에서도 모집군 중 여성이 대부분으로 기존 연구와 비슷한 양상을 보였다. DAS28, CDAI와 SDAI 수치의 감소는 류마티스 관절염에 8주 정도의 한약 치료는 질병 활성도를 감소시키는 데 효과가 있다는 것을 보여준다. 12주에도 통계적으로 수치가 감소하는 것으로 보아 CM의 복용 중단 이후에도 효과가 지속되는 것을 확인할 수 있다. 환자들의 삶의 질 개선 및 통증 조절의 측면에서도 유효하다는 것을 VAS와 KHAQ-DI에서 유의하게 감소한 수치로 확인할 수 있다.

이상의 결과에서 류마티스 관절염 환자의 치료 시 질병 활성도나 통증 및 삶의 질 개선을 위하여 CM을 사용할 수 있는 가능성을 보여준다. 그러나 위 연구는 모집단의 수가 부족하며 대조군을 설정하지 않아 그 효과를 정확히 알기 어려운 측면이 있다. 또한 적용범위를 넓히기 위하여 성별 및 나이에 대한 다양한 데이터를 구해야 하며 단일기관에서 진행한 후향적 연구로 비뚤림에 대한 위험이 있다. 추후 CM이나 다른 복합추출물들의 치료 효과를 확인하기 위하여 대규모 임상시험 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 2019년 10월 14일부터 2020년 10월 14일까지 대전대학교 대전한방병원에 내원한 류마티스 관절염 환자를 대상으로 CM의 치료 효과를 알아보기 위해 선정, 제외 기준에 부합하는 9건의 후향적 의무기록을 분석하였다. 류마티스 관절염으로 진단받고 CM으로 치료받은 환자들은 DAS28, CDAI, SDAI, VAS, KHAQ-DI 등 지표에서 치료 시작 시와 8주 차, 12주 차에 점수를 비교해본 결과 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이는 CM이 통증 조절, 질병 활성도 억제, 삶의 질 개선 등의 측면에 있어서 효과를 보였고 특별한 이상 반응도 보이지 않았다는 것으로 향후 류마티스 관절염의 치료제로써 고려할 수 있는 근거가 될 것으로 기대한다.

References

1. Cho SK, SUng Yk. A paradigm shift in studies based on rheumatoid arthritis clinical registries. Korean J Intern Med. 2019;34:974-81.
2. Song YW. Updated pathosiology of rheumatoid arthritis. The Korean Journal of Medicine. 2009;76(1):1-6.
3. Koh EM. Medical treatment of rheumatoid arthritis (I):Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs and glucocorticoids. J Korean Med Assoc. 2010;53(10):871-9.
4. Sung Yk. Advantages and disadvantages of targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Korean Med Assoc. 2021;64(2):90-3.
5. Obiri DD, Osafo N, Ayande PG, Antwi AO. Xylopia aethiopica (Annonaceae) fruit extract suppresses Freund's adjuvant-induced arthritis in Sprague-Dawley rats. J. Ethnopharmacol. 2014;152(3):522-31.
6. Park YB. Recent trends and guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Korean J Med. 2009;76(1):18-24.
7. Han JW, Song YI, Yoon IJ, Oh MS. Inhibitory Effect of Kuseupbokhap-bang(Qushl fuhe-fang) on Rheumatoid Arthritis in Human Fibroblast-like Synoviocytes. J Orienta Rehab Med. 2006;16(3):1-16.
8. Yoo CK, Lee YJ. A Case Report of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis with Oriental medication and DMARDs & NASIDs Tapering. J Pediatr Korean Med. 2013;27(4):31-8.
9. Kwon OG, An HD. Articular Cartilage Protective Effects of Kangwhaldoche-tang(Qianghuodaozhl-tang) Aqueous Extracts on the Adjuvant-induced Rat Rheumatoid Arthritis. J Oriental Rehab Med. 2013;23(2):49-61.

10. Du SG, Guo ZH, Kong QQ, Wang XC. Effect of Sanbitang recipe in treatment of rheumatoid arthritis with kidney empty and cold-dampness symptom. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2017;42(14):2802-7.
11. Lee HH, Lee SH, Kang JW, Lee JD, Liver enzyme abnormalities of inpatients with rheumatic diseases: A 10-year retrospective study in a Korean medicine hospital. Phytotherapy Research. 2018;32(9):1784-94.
12. Noh EM, Kim JS, Hur H, Park BH, Song EK, Han MK, et al. Cordycepin inhibits IL-1beta-induced MMP-1 and MMP-3 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Rheumatology. 2009;48(1):45-8.
13. Tan L, Song X, Ren Y, Wang M, Guo C, Guo D, et al. Anti-inflammatory effects of cordycepin: A review. Phytother Res. 2021;35(3):1284-97.
14. OH SJ. Healing Effect of Cordyceps Militaris Extract Complex on Collagen II-induced Arthritis Rats[Doctorate].[Daejeon]: Dept. of Korean Medicine Graduate School, Daejeon University; 2020 Oct. 27 p.
15. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletha D, Van Riel P. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(6):964-1014.
16. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(Suppl 39):S100-8.
17. Jin WJ, Yu TY, Jin YH, Lee JB, Visual Analogue Scale in Acute Pain measurement: Its Usefulness as a Pain Measurement Tool in an Emergency Setting. Journal of The Korean Society of Emergency Medicine. 2003;14(1):61-5.
18. Kim CG, Oh KT, Choe JY, Bae SC. Health-Related Quality of Life Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. J of Korean rheumatism association. 2002;9(4):60-72.
19. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-45.
20. Kwon YJ, Shung SJ, Kim TY, Park MC. Peroxisome Proliferator-activated Receptor-γ Agonist Inhibits Pro-inflammatory Gene Expressions And Cellular Proliferation of Fibroblast Like Synoviocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis by Down-regulation of NF-kappaB. J Korean Rheum Assoc. 2010;17(2):153-61.
21. Jeong JW, Bae KJ, Won JY, Jung MY, Kim SJ. Reviewing Research on the Study of Rheumatoid Arthritis Model Treated by Pharmacopuncture in Korean Journals Objective. J Korean Med Rehab. 2015;25(3):37-49.
22. Oh SJ, Ha HJ, Gu JH, Park YC, Oh MS, Jung IC, et al. 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(3):103-16.
23. Kim CK, Roh SS, Seo YB. Research on Effects of Cordyceps Sinensis in Arthritis Synovial Cells. Kor. J. Herbology. 2007;22(3):67-76.
24. Kim HJ, Lee TH, Kwon YS, Son MW, Kim CK, Immunomodulatory Activities of Ethanol Extract of Cordyceps militaris in Immunocomproised Mice. J Korean Soc Food Sci Nutr. 2012;41(4):494-500.
25. Lee SY, Lee SJ, Hur SJ. Effects of Prunus mume Sieb. et Zucc. extract and its biopolymer encapsulation on a mouse model of colitis. J Sci Food Agric. 2017;97(2):686-92.
26. Lee HL, Park YS, Kim HJ, Lee AR, Choi JH, Pyee JH, et al. Extract from Prunus mume Sieb. et Zucc. Fruit Prevents LPS-induced Homotypic Aggregation of Monocytic THP-1 Cells via Suppression of Nitric Oxide Production and NF-κB Activation. J of Life Science. 2015;25(7):801-9.
27. Kim HJ, Kim D, Lee M, Jang A. Anti-inflammatory effect of dietary pork extract on proliferation and cytokine secretion using mouse primary splenocytes. Food Res Int. 2017;102:710-6.
28. Bae SC. The Current Status of Surveys on Prevalence of Rheumatic Diseases in Korea. Journal of Rheumatic Diseases. 2010;17(1):1-3.