

골관절염 치료에 대한 글루코사민의 효과

- 체계적 질평가 및 메타분석 -

연세대학교 보건대학원

역학 및 질병관리학과

권 소 현

골관절염 치료에 대한 글루코사민의 효과

- 체계적 질평가 및 메타분석 -

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2000년 6월 일

연세대학교 보건대학원

역학 및 질병관리학과

권 소 현

권소현의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원 지 선 하 인

심사위원 남 정 모 인

심사위원 이 순 영 인

연세대학교 보건대학원

2000년 6월 일

감사의 말씀

메타분석이라는 낯선 방법론을 선택하면서, 내심 과연 잘해낼 수 있을까 많은 걱정을 했었습니다. 이제 모든 것을 순조롭게 마치고 나니 도움을 주신 여러분께 감사드리고 싶습니다.

언제나 제게 학문에 대한 호기심을 일깨워 주시고, 바쁘신 중에도 많은 지도를 해주신 지 선하 교수님과 메타분석에 대한 통계와 방법론적인 면을 꼼꼼히 지적하고 가르쳐 주신 남 정모 교수님께 감사드립니다. 그리고 먼 길임에도 불구하고 가르침을 주신 이 순영 교수님께도 감사드립니다.

한분 더 감사드리고 싶은 분은, 본 연구에서 가장 어려운 점 중의 하나인 논문 수집 과정에서 안면부지의 한국 학생에게 직접 논문과 책을 찾아 팩스로 보내주신 Boston University, College of Medicine, Arthritis Center의 McAlindon 교수님께 진심으로 감사드립니다.

여러모로 많은 도움을 주신 보건대학원 여러 선생님들과 동료들 그리고 무엇보다도 건강증진연구소 분들께 감사드립니다.

지금의 제가 있기까지 끊임없이 저를 믿어주시고, 사랑해주시며, 용기를 주신 부모님께 지금의 이 결실을 모두 드리고 싶습니다. 마지막으로 공부하는 아내를 위해 양보하고 고생한 남편에게 고마움을 표합니다.

2000년 6월

권소현 올림

차 례

국문요약	i
I. 서론	1
1. 연구의 배경	1
2. 연구의 목적	3
II. 이론적 배경	4
1. 골관절염의 정의 및 분류	4
2. 골관절염의 역학	5
3. 골관절염의 병리	7
4. 골관절염의 치료	7
III. 연구방법	9
1. 임상시험 논문의 수집	9
2. 논문의 선정/제외 기준	10
3. 결과변수	10
4. 자료수집	11
5. 질평가방법	11
6. 효과분석을 위한 통계적 방법	13
7. subgroup 분석	14

8. 편견(bias) 평가	16
9. 연구의 틀	17
IV. 연구결과	18
1. 임상시험 논문 수집 결과	18
2. 질평가 지수	20
3. 종합적 효과 크기	20
4. subgroup 분석	22
5. 편견(bias) 평가	27
V. 고찰	29
1. 연구방법에 대한 고찰	29
2. 연구결과에 대한 고찰	33
VI. 결론	38
참고문헌	40
부록	50
부록1. 질평가 양식	50
영문초록	53

표 차례

표1. 논문수집결과	19
표2. 논문의 효과크기 및 질평가지수	21
표3. 시험기간, 투여방법, 피험자 유형 및 결과변수에 따른 효과크기	24

그림 차례

그림1. 연구의 틀	17
그림2. 각 논문의 효과크기 및 종합적 효과크기	22
그림3. 질평가 지수와 효과크기의 상관관계	25
그림4. 피험자수와 효과크기의 상관관계	26
그림5. funnel plot	27

국문요약

골관절염은 노령화와 더불어 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있는 질환으로 본 연구는 체계적인 질평가와 메타분석을 병행 실시하여 골관절염에 대한 글루코사민의 효과를 종합적이고 타당성있게 평가하고자 하였다.

1966년부터 2000년 3월까지 발표된 골관절염에 대한 글루코사민의 위약대조, 이중맹검, 임의배정 임상시험 논문을 Medline을 이용해서 검색했다. 질평가서로 개개 논문의 질평가 지수를 산정하고, 종합적 효과크기를 랜덤 효과 모형으로 계산했다. 투여기간, 투여경로, 피험자 유형과 결과변수에 따른 효과크기의 차이는 Wilcoxon 순위합검정으로 질평가지수, 피험자 수에 따른 효과크기의 차이는 Spearman 상관분석으로 분석하였다.

연구의 주요 결과는 다음과 같다.

1. 골관절염에 대한 글루코사민의 위약대조, 임의배정, 이중맹검 임상시험 중 투여기간이 3주 이상, 투여경로가 경구, 근육주사 또는 관절강내이고, 투여량이 경구 1500mg/일, 주사인 경우 1일 1회 이상인 논문은 7편이었다.
2. 질평가 지수는 55.5 ~ 91.6였다.
3. 개개 임상시험의 효과크기는 -0.16 ~ 2.11까지였고, 종합적 효과크기는 0.60(95% 신뢰구간, CI : 0.13 ~ 1.06)으로 중간 정도의 치료효과를 보였다.

4. 4주 이하 투여시 효과크기는 1.15(-0.70 ~ 3.00), 4주 초과 투여시 효과크기는 0.34(0.03 ~ 0.70)이었다. 경구 투여시 효과크기는 0.68(0.01 ~ 1.37), 주사 투여시는 0.44(0.16 ~ 0.72)였다. 입원 환자에 대한 치료효과는 매우 커서 효과크기가 2.11(1.57 ~ 2.66)인 반면 외래 환자는 0.42(0.03 ~ 0.55)였다. 그러나 투여기간, 투여경로 및 피험자 유형에 따른 효과크기의 차이는 통계적인 유의성이 없었다. 결과변수를 통증으로 한 논문의 효과크기는 1.35(0.31 ~ 2.40)이고, 결과변수를 WOMAC, Lequesne, VAS로 한 시험의 효과크기는 0.17(-0.04 ~ 0.38)였고 그 차이에 통계적인 유의성이 있었다($p=0.05$).

5. 질평가 지수가 낮을수록 효과크기는 컸고, 통계적 유의성이 있었다 ($p=0.002$). 피험자수가 적을수록 효과크기가 컸지만 통계적인 유의성은 없었다.

6. funnel plot은 비대칭적이었고, fail-safe 수는 기대효과 크기를 0.2로 가정할 때 6편, 0.5로 가정할 때 14편이었다.

본 연구의 결과는 글루코사민이 골관절염 치료에 효과가 있음이 입증한다. 그러나 미발표된 논문 수집에 대한 한계로 인한 출판오류 및 개개 논문의 방법론적 오류로 효과가 과장된 논문이 포함되었다는 것이 본 연구의 제한점이었다. 메타분석과 질평가를 병행 실시하여 평가했다는 점과 subgroup 분석으로 투여기간, 투여경로, 피험자 유형, 질평가 지수, 피험자 수 및 결과변수가 글루코사민의 효과에 미치는 영향을 연구했다는 점에서 그 의의가 있다고 하겠다.

I. 서론

1. 연구의 필요성

골관절염(osteoarthritis)은 관절염의 가장 일반적인 유형으로 걷기, 계단 오르기 등 육체적 운동의 장애 및 삶의 질을 저하시키는 주된 원인이다(Felson, 1990; Guccione 등, 1994). 미국의 경우 25세 이상 성인의 약 12%(1990년 약 2천백만명)가 골관절염의 임상적 증상 및 증후를 가지고 있었고, 특히 노년층에서 빈도가 두드러졌다(Guccinoe 등, 1994; Lawrence 등, 1998). 또한 Yelin(1998)의 보고에 따르면 골관절염으로 인한 경제적인 비용은 연간 약 150억 달러로 류마티스성 관절염의 3배에 달하며 비용의 절반 정도는 통증으로 인한 노동력 상실 때문이었다. 이처럼 골관절염이 노화와 더불어 노년층 전반에서 겪고 있는 질환이지만 효과적인 치료법이 없기 때문에 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있다(Felson 등, 1998).

현재 골관절염의 약물학적 치료 방법으로 비스테로이드성 항염증 치료제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)가 널리 사용되고 있고 효과가 입증은 되었지만, 장기간 사용시 독성 및 심각한 부작용을 야기하며, 특히 노년층에서 영향이 크다(Tamblyn, 등, 1997; Theodosakis 등, 1997; Rashad 등, 1989; McKenzie 등, 1976; Felson 등, 1990). 싸이클록시게나아제-2-저해제(cyclooxygenase-2-inhibitor)가 기존의 NSAID보다 위장관계 부작용을 줄였다고는 하지만, 부작용의 위험은 여전히 남아있기 때문에 골관절염에 대한 효과적이고 안전한 약물학적 치료법을 찾는 것이 중요

하고 긴급한 문제로 떠올랐다.

글루코사민(glucosamine)은 지난 수십 년간 유럽 및 아시아 임상 의사에서 골관절염 치료를 위해 경구 및 주사제로 사용되어져 왔고, 최근에 상당한 주목을 받고 있다(Deal 등, 1999; Setnikar 등, 1991; Theodosakis 등, 1997). 글루코사민은 육아민 당(hexaamine sugar)으로 관절연골의 중요한 구성성분인 글루코스아미노글리칸(glycosaminoglycan)과 프로테오글리칸(proteoglycan) 생합성의 기초물질로, 동물 생체 자체에서 유래하며 경구 투여시 위장관에서 흡수되어 관절연골에 특이적으로 작용한다고 알려져 있다(Setnikar, 1986; Setnikar 등, 1993).

골관절염에 치료에 대한 글루코사민의 작용기전은 확실히 밝혀지지 않았지만 in vitro 실험에서 연골대사를 개선시켰고(Bassler 등, 1998), 동물 실험에서 파괴된 연골을 재생시켜 골관절염에 유효하였으며, 항염증 작용을 보였다(Setnikar 등, 1991). 또한 골관절염 치료에 대한 글루코사민의 효과를 보고하는 임상시험 결과가 발표되어져 왔다.

그러나 이러한 모든 사실들에도 불구하고 임상의들은 글루코사민을 골관절염 치료제로 사용하는데 회의적인 반응을 보인다. 이는 보고된 임상시험의 연구방법과 실시과정의 타당성 및 질(quality)에 대한 의구심에 기인한다. 더욱이 최근에 체계적인 임상시험 계획에 따라 실시된 시험에서 글루코사민이 위약보다 유효하지 않음이 보고된 것은 글루코사민의 효과에 대한 임상의들의 불신을 가중시킨다.

이에 본 연구에서는 글루코사민 임상시험에 대한 체계적인 질평가와 메타분석을 병행 실시하여 골관절염에 대한 글루코사민의 효과를 객관적이고, 타당성있게 종합적으로 평가하고자 한다. 이는 논란이 되고 있는 글루

코사민의 골관절염 치료 효과를 밝히고 골관절염의 약물학적 치료에 새로운 방향을 제시하는 자료로 이용될 수 있을 것이다.

2. 연구의 목적

본 연구는 기 발표된 골관절염 치료에 글루코사민을 투여한 위약대조, 이중맹검, 임의배정 임상시험을 바탕으로 골관절염 치료에 대한 글루코사민의 효과를 종합적으로 평가하고자 한다.

연구의 세부목적은 다음과 같다.

첫째, 각 임상시험의 결과를 종합하여 골관절염에 대한 글루코사민의 종합적 효과를 알아본다.

둘째, 투여기간, 투여경로, 피험자 유형, 질평가 지수, 피험자 수 및 결과변수에 따른 글루코사민 효과 차이를 알아본다.

II. 이론적 배경

1. 골관절염의 정의 및 분류

골관절염의 개념은 변하고 있으며 임상적 측면에서는 방사선 촬영시 구조적 이상이 수반되는 관절 증상을 말하고, 병리학적으로는 뼈까지 진행되는 중증의 국소적 연골 손상을 특징으로 한다. 그리고 역학적 연구에서는 연골 손실과 뼈의 변화 정도를 포함한 관절의 생리적 상태를 많은 사람들을 대상으로 측정하기에 최선의 방법인 방사선 검사로 골관절염을 평가하기 때문에 명확한 정의를 내리기는 어렵다 (Ayrar 등, 1996; Buckland-Wright 등, 1995). 그러나 현재 이론서 및 임상서들 사이에서 가장 널리 사용되고 있는 골관절염의 정의는 “연골손실이 특징적인 활액낭 관절과 관절 주위 골의 구조적 변화가 확인되는 상태”이다(Altman, 1990; 1991; 1996).

골관절염을 일차성(원인불명)과 이차성(외상이나 형성장애(dysplasia)) 같은 원인이 분명한 것으로 구분한 초기의 분류법은 원인불명이 많아서 일차성 그룹간에 구분이 없다거나 분류간 겹치는 부분이 많다는 점에서 만족스럽지 못했다. 현재는 구분 가능한 주요 증상뿐만 아니라, 골관절염 부위(엉덩이, 무릎, 손), 골관절염 부위의 발병수(한곳, 두곳, 여러곳)(Kellgren 등, 1952), 골관절염 유형(관절사이, 관절내)(Kellgren 등, 1952; Solomon, 1983), 결정성 침전물 유무(McCarty, 1976; Doherty 등, 1988), 뚜렷한 임상적 염증 유무(Ehrlich, 1972), 방사선상 뼈의 구분(위축성, 과다증

식)(Solomon, 1983)등의 다른 객관적인 특징들이 골관절염 분류에 사용되고 있다(Altman 등, 1987).

2. 골관절염의 역학

골관절염은 인간에게서 가장 흔한 관절 질환으로, 미국에서는 약 100000명의 환자가 고관절이나 무릎 골관절염 때문에 자가보행에 어려움이 있다(Anderson 등, 1988).

55세 이전에는 여성과 남성간에 골관절염의 관절 분포가 비슷하나, 노인층의 경우 고관절염은 남성, 지절간 관절, 엄지손가락 기저부 및 무릎의 골관절염은 여성에서 더 흔하다(Van Saase 등, 1989; Oliveria 등, 1995; Sharma 등, 1997).

골관절염의 유병율과 발생부위는 인종간 차이가 있다. 예를 들면 고관절염 발생빈도가 중국인은 백인보다 낮으며, 백인보다 북미 원주민에서 빈번하게 발생한다. 그러나, 이러한 차이가 인종차이에 의한 유전적인 것인지 아니면 생활 양식 또는 직업과 관련된 관절 사용의 차이에 의한 것인지는 명백히 알려져 있지 않다(Anderson 등, 1988; Jordan 등, 1980; Hoaglund 등, 1973; 1995; Lau 등, 1994).

골관절염과 유전의 관계는 잘 알려져 있다. 헤베르덴 결절(Heberden's nodes) 환자의 어머니는 골관절염이 생길 가능성이 정상인의 어머니보다 2배 정도 높고, 환자의 자매는 정상인의 자매보다 3배 정도 높았다. 연골 발육부전과 다관절 이차성 골관절염이 여러 세대에 걸쳐 나타나는 가계에서 II형 콜라겐의 유전자를 가진 cDNA에서 점돌연변이가 최근 확인되었음은

유전이 골관절염의 위험인자임을 뒷받침한다(Ala-Ketola 등, 1990; Palotie 등, 1989; Ritvaniemi 등, 1995; Spector 등, 1996; Felson 등, 1998; Kaprio 등, 1996).

골관절염의 가장 중요한 위험인자는 연령으로 연령이 증가할수록 골관절염의 유병율이 점차 증가한다. 45세 이하의 여성에서 방사선학적 검사를 실시하면 단지 2%만이 골관절염을 가지고 있으나 45세에서 64세 사이에서는 30%였고, 65세 이상에서는 68%였다(Van saase 등, 1989).

심한 손상과 반복적인 관절 사용 모두가 골관절염의 위험인자이다. 인간과 동물 실험에서 보면 전방십자인대 부전과 반골연골 손상이 무릎 골관절염을 일으킴이 보고되었다(Kellgren 등, 1958; Zhang 등, 1996). 골관절염 발생 부위는 직업이나 과중한 업무에 영향을 받는데, 반복적으로 사용하는 관절에 골관절염이 호발한다. 각기 다른 수공 업무를 수행한 직물 공장 근로자를 대상으로 한 세 군의 연구에서 손의 골관절염은 반복적으로 많이 사용한 관절에 따라 다른 부위에 발생했다(Lawrence, 1961).

비만과 골관절염사이의 관련성은 잘 증명되어져 왔다. BMI(body mass index)가 최고값을 보이는 군에서 36년후에 무릎관절염이 생길 비교위험율은 남성이 1.5, 여성은 2.1이었다. 심한 무릎관절염이 생길 비교 위험도는 남성에서 1.9, 여성에서 3.2인데, 이것은 비만이 가장 무릎관절염의 큰 원인임을 시사한다(Manninen 등, 1996; Felson 등, 1996; Spector 등, 1994; Dougados 등, 1992; Schouten 등, 1992; Carman 등, 1994; Oliveria 등, 1995).

3. 골관절염의 병리

골관절염은 관절연골과 연골하골의 생물 물리적 성상은 정상이나, 관절에 과도한 부하가 가해져서 조직이 파괴되거나 가해진 부하가 생리적으로 견딜만 하지만 골이나 연골의 물질적 성상이 감당하지 못하는 경우에 발생한다. 골관절염은 대개 관절연골이 하중을 받는 부분에서 관찰되는데 초기에는 연골이 정상보다 두꺼워지나, 골관절염의 진행과 함께 관절면은 얇아지고 연골은 연화되며 표면은 파괴되고 수직으로 틈이 생기고 골까지 파급된 깊은 궤양들이 나타난다.

4. 골관절염의 치료

가) 약물치료

골관절염의 약물치료는 증상 위주이며, NSAID는 통증을 감소시키고 운동성을 개선시킨다. 그러나 이런 작용이 소염효과에 의한 것인지 아니면 항염작용과 무관한 진통작용에 의한 것인지는 불분명하다. 최근 이중맹검 위약대조군 시험에 의하면 증상이 있는 무릎관절 환자에서 이브프로펜의 항염작용을 나타내는 용량(2400mg/일)은 이브프로펜의 진통작용을 나타내는 용량(1200mg/일) 또는 아세트아미노펜보다 더 효과적이지 않았다.

글루코사민과 콘드로이친이 골관절염의 진행을 지연시킨다는 주장이 있으나 이 주장을 뒷받침 할만한 사람을 대상으로 한 장기간의 적절한 대조군 임상연구가 부족하다.

군 임상연구가 부족하다.

골관절염의 치료에 당질코르티코이드의 전신적 투여는 사용되지 않으나 관절강 내 또는 관절 주위로 주사하는 경우 증상이 크게 호전될 수 있다.

나) 관절 부하의 감소

골관절염은 부적절한 신체 역학으로 인해 야기되거나 악화될 수 있으므로 부적절한 자세의 교정이 도움이 될 수 있고 발병한 관절에 대한 과부하는 피해야 한다. 무릎이나 고관절에 골관절염이 있는 환자는 장시간 서 있거나 무릎 꿇거나 쭈그리고 앉아있는 것을 피해야 하며, 비만 환자는 몸무게 감량을 위해 상담을 받아야 한다.

다) 물리치료

골관절염이 있는 관절에 열을 가하면 통증과 경직이 감소한다. 흔히 가장 값싸고 손쉬운 방법은 뜨거운 물로 샤워하거나 목욕을 하는 것이다. 경우에 따라서는 열보다도 얼음이 더 큰 진통효과를 볼 수 있다. 운동은 운동범위를 유지하고 관절을 싸고 있는 근육이 강화되도록 디자인되어야 한다.

라) 정형외과적 수술

관절 자체의 관절성형은 내과적 치료에 실패한 진행된 골관절염 환자에게만 시행되어야 한다. 골절단술은 동적부하의 집중을 제거하여 고관절염이나 무릎 골관절염 환자의 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 이 수술은 골관절염이 중등도 진행되었을 때 가장 효과가 있다.

Ⅲ. 연구방법

1. 임상시험 논문의 수집

Cooper(1982)가 제안한 메타분석의 정보수집 다섯가지 방법중 실제로 가능한 4가지 방법(계통적 접근, 하향식 접근, 초록검색, 온라인검색)을 이용했다. osteoarthritis, glucosamine, clinical trial을 초록 검색어로 지정하여 외국논문은 IDEAL, InterScience, Science Direct, Swetsnet, Medline, 국내논문은 국회도서관, KRIST에서 골관절염 치료에 대한 글루코사민 임상시험 논문을 검색했다. 단어들은 모두 "와"로 연결하여 연구에 적합한 논문 선정에 엄격을 기했다. 논문의 중복으로 인한 오차를 피하기 위하여 동일 연구에 대한 결과는 가장 최근에 발표된 것을 선정했다¹⁾.

논문의 통제여부(control), 임의배정(randomization) 여부, 논문의 언어, 피험자 연령, 사용된 글루코사민 염의 종류, 골관절염 발생부위, 투여경로, 투여기간, 투여용량 등에 제한을 두지 않았으나, 글루코사민 외에 다른 것과 병용 투여한 논문은 제외했다²⁾.

-
- 1) Houpt 등에 의해 1998년 Journal of Rheumatology에 Supplement로 발표된 것은 1999년 동일 저널에 전문이 재발표 되었으므로 1999년 것을 선정
 - 2) Christopher 등(1999)이 발표한 논문은 글루코사민외에 콘드로이친과 마그네슘을 병용투여하여 글루코사민의 단독 효과를 보기 어려우므로 제외하였다.

2. 논문의 선정/제외 기준

기존의 연구에 따르면 글루코사민은 경구 투여시 또는 단독 주사 투여시 4주이상, 주사와 경구 혼합투여시 3주이상 투여하여야만 치료효과가 있음이 입증되었으므로 투여기간이 최소 3주이상이고, 투여경로는 근육주사, 관절강내 투여, 경구투여이고, 투여량은 경구인 경우 1500mg/일, 주사제인 경우 1회 이상/일, 글루코사민 염의 종류는 글루코사민 설페이트 (glucosamine sulfate), 글루코사민 하이드로클로라이드(glucosamine hydrochloride)이고 위약(placebo-controlled)과 비교하고, 무릎 및 엉덩이 골관절염 환자를 대상으로 한 이중맹검(double-blinded), 임의배정 (randomization) 시험만을 선정했다.

3. 결과변수

시험의 결과를 정의하기 위해 2가지 기준을 선정했다. 1996년 발표된 골관절염 임상시험 프로토콜 기준에서 추천된 5가지 결과변수인 Global pain score for index joint(visual analog and likert scale), Pain on working for index joint(visual analog and likert scale), Western Ontario and McMaster Universities(WOMAC) osteoarthritis index pain subscale(visual analog and likert scale, VAS), Lequesne index, Pain in index joint during activities other than walking(visual analog and Likert scale, VAS)를 우선적으로 결과변수로 하고, 해당되는 결과변수가

없는 논문은 각 시험의 연구자가 제시한 결과변수중 통증에 관한 것을 이용했다. 결과변수가 통증이며 통증의 종류가 분류되어있는 경우 휴식시와 자발적 통증을 결과 변수로 정했다.

4. 자료수집

표준화된 평가서로 두명의 평가자가 자료를 수집했다. 피험자수, 투여기간, 투여용량, 투여경로, 피험자 유형, 시험결과의 평균, 표준편차를 기록하였고 수치상으로 제시되어 있지 않을 경우, 그림에서 두 평가자가 합의하는 적절한 방법으로 추정하였다.

5. 질평가방법(Quality Assessment Instrument)

Chalmers(1981), Rothen(1994)와 Detsky(1992)의 연구에서 제안, 시험된 질평가(quality assessment) 방법을 바탕으로 질평가를 작성하였다. 골관절염 임상시험 프로토콜을 숙지한, 2명의 평가자(숙련된 CRA(clinical research associate))가 독립적으로 논문을 읽고 지수를 산정했다. 일관성을 유지하기 위해 각 평가자가 1주일 간격을 두고 2번 지수를 산정하게 했고, 두 작성자가 모든 불일치한 부분에 대하여 토의하고 질평가 지수를 조정하여, 조정된 지수를 분석에 사용했다. 평가자간 일치도는 전체 문항수에 일치한 문항수의 백분율로 표시했다.

질평가서는 논문을 크게 프로토콜 평가와 통계적 방법 평가로 나누고,

프로토콜 평가는 다시 11개 항목(피험자 선정/제외기준, 시험군에 대한 처치방법, 대조군에 대한 처치방법, 임의배정/맹검, 시험군에 대한 관찰자 맹검, 피험자에 대한 맹검, 측정결과에 대한 기준, 측정결과 기준에 대한 객관성, 피험자 순응도/부반응, 임의배정후 탈락)으로 나누고, 통계적 방법은 6개 항목(통계적 분석, 사전 피험자 선정, 일차반응변수 결과, 신뢰구간, 효과가 입증되지 않은 시험일 경우 검정력 추정, 사전 임의 배정 결과)으로 나누어 점수를 매겼다.

효과가 입증되지 않은 논문은 76점, 효과가 입증된 논문은 72점이 가능한 최대 점수였으며, 각각의 시험에서 가능한 최대 점수에 대한 퍼센트로 질평가 지수를 표시했다.(부록1)

6. 효과분석을 위한 통계적 방법

가) 효과크기(effect size, ES) 계산

시험종료시 시험군과 대조군 사이의 결과의 평균차를 시험종료시 대조군 결과의 표준편차로 나누어 효과크기로 하고 다음과 같이 계산했다 (Glass, 1976).

$$ES = (X_e - X_c) / SD_c$$

여기서 X_e 는 시험군의 평균값, X_c 는 대조군의 평균값, SD_c 는 대조군의 표준편차이다.

나) 종합적 효과크기(pooled efficacy)의 계산

모수효과 모형과 랜덤효과 모형 두가지로 효과크기를 통합하고 동질성 검정을 실시하여 적합한 쪽의 종합적 효과크기를 선정했다(Dersimonian 등, 1986).

다) 효과크기의 해석

Cohen등(1977)의 방법을 따라 “0.8 = 큰효과”, “0.5 = 중간정도효과”, “0.2 = 적은효과”로 판정했다.

7. Subgroup 분석(subgroup analysis)

subgroup을 이산형변수와 연속형변수로 나누어 이산형 변수는 Wilcoxon 순위합검정, 연속형 변수는 Spearman 상관분석으로 분석했다.

가) 투여기간에 따른 분석

투여기간에 따른 효과크기의 차이를 보기 위하여 경구투여시 치료효과가 나타난다고 보고된 4주를 기준으로 4주 초과 투여한 시험과 4주 이하 투여한 시험을 나누어 분석했다.

나) 결과변수에 따른 분석

결과변수에 따른 효과크기의 차이를 보기 위하여 시험결과를 통증으로 한 시험과 Lequesne, WOMAC 또는 VAS로 한 시험을 나누어 분석했다.

다) 투여방법에 따른 분석

투여방법에 따른 효과크기의 차이를 보기 위하여 주사 투여(근육주사, 관절강내 투여)를 한 시험과 경구투여한 시험을 나누어 분석했다.

라) 피험자 유형에 따른 분석

피험자 유형에 따른 효과크기의 차이를 보기 위하여 피험자를 입원환자와 외래환자로 나누어 분석했다.

마) 질평가 지수에 따른 분석

시험의 질(quality)이 효과크기에 미치는 영향을 보기 위하여 질평가 지수와 효과크기의 상관관계를 분석했다.

바) 피험자 수에 따른 분석

피험자 수가 효과크기에 미치는 영향을 보기 위하여 피험자 수와 효과크기의 상관관계를 분석했다.

8. 편견(bias) 평가

분석에 사용된 논문들의 편견을 평가하기 위하여 2가지 방법을 사용하였다.

가) Funnel plots

수평선에 시험의 효과크기를 표시하고 수직선에 시험의 피험자 수를 표시하여 비대칭적이면 오차가 있는 것을 의미한다(Egger 등, 1997).

나) Fail-safe 수의 계산

보고되지 않은 논문 몇편이 종합적인 효과크기의 통계학적 유의성에 영향을 끼칠수 있는가를 알아보기 위하여 Orwin(1983)이 제안한 방법을 이용했으며 계산식은 다음과 같다.

$$N_{fs} = k(\sum d - d_c)d_c$$

여기서 $\sum d$ 는 연구에서 계산된 효과크기의 합, d_c 는 요구되는 효과 크기, k 는 연구에 포함된 논문의 편수이다.

10. 연구의 틀

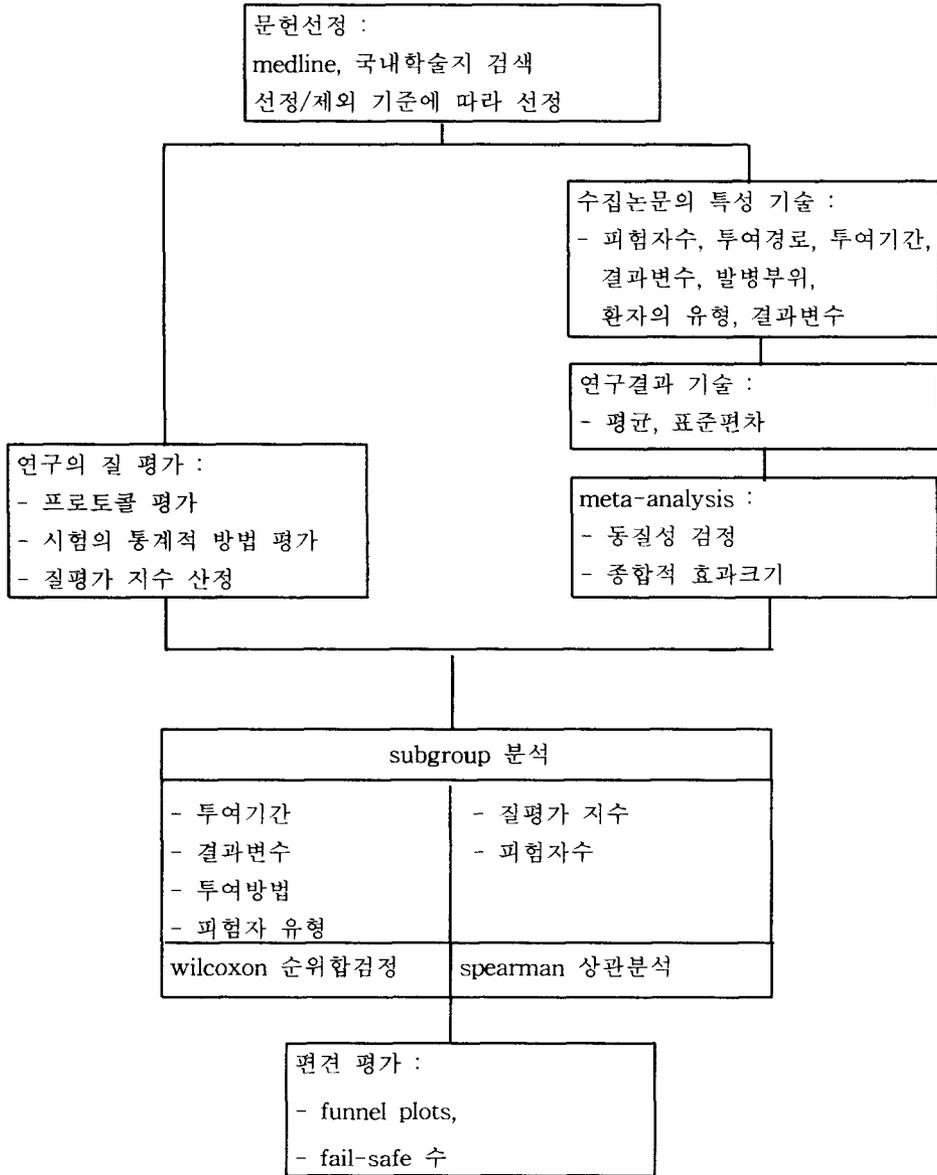


그림1. 연구 및 분석의 틀

IV. 연구결과

1. 임상시험 논문 수집 결과

총 16편의 논문이 osteoarthritis, glucosamine, clinical trial을 검색어로 하여 Medline 및 저널 검색시 수집되었고 위약을 대조군으로 한 논문은 10편이었다. 60년대 논문이 2편(Von G. Vetter, 1969; W. Bohne Heilbronn, 1969), 80년대 논문 3편(Drovanti 등, 1980; Vajardul, 1981; Pujalte 등, 1980), 90년대 4편(Noack 등, 1994; Reicht 등, 1994; Rovati 등, 1997; Houpt 등, 1999), 2000년 1편(Rindole 등, 2000)이었고, 영어 논문 8편, 독일어 논문 2편이며, 전문수재가 10편, supplement가 1편이었다. 종합적 치료 효과를 판정하기 위해 충분한 수치상의 시험결과를 제시하지 않은 60년대 논문 2편과, 질평가 지수가 50% 미만인 supplement로 발표된 1편의 논문을 제외한 7편의 논문이 최종적으로 본 연구에 포함되었다.

글루코사민을 경구 투여한 논문은 4편이었고, Vajaradul은 관절강내 투여, Reicht은 근육주사 투여한 결과를 보고했다. 2편은 글루코사민을 4주간 투여하였고, 나머지 5편은 5주에서 8주까지 투여하였다. 결과변수를 통증으로 제시한 논문은 3편이고, Houpt등은 WOMAC, Noack등과 Reicht등은 Lequesne, Rindole은 Visual Analogue Scale(VAS)를 결과변수로 제시했다. Drovanti등은 입원 환자를 피험자로 선정했으며 다른 논문들은 외래환자를 대상으로 시험을 실시했다. 결과변수의 평균과 표준편차를 그래프에서 추정해야 하는 Reicht등의 논문을 제외한 다른 논문은 평균과 표준편차

를 정확한 수치로 제시하였다. Houpt등과 Rindole등의 논문만이 글루코사민이 무효함을 보고하였고 나머지 논문들은 골관절염에 글루코사민이 유효하다고 보고했다(표1).

표1. 논문 수집 결과

저자,년도	피험자수	투여경로	투여기간	부위	결과변수	환자구분
Drovanti 등, 1980	80	경구	4주	무릎	통증	입원
Vajaradul, 1981	54	IA	5주	무릎	통증	외래
Pujalte 등, 1980	23	경구	8주	무릎	통증	외래
Noack 등, 1994	252	경구	4주	무릎	Lequesne	외래
Reicht 등, 1994	152	IM	6주	무릎	Lequesne	외래
Haupt 등, 1999	116	경구	8주	무릎	WOMAC	외래
Rindole 등, 2000	98	경구	8주	무릎	VAS	외래

IA : 관절강내 투여

IM : 근육주사

2. 질평가 지수

질평가 지수 오차를 줄이기 위해서 평가자내와 평가자간 일치율을 높일 수 있는 방법을 사용했다. 두 평가자가 일주일 간격으로 두 번 평가시 평가자내(intrapersonal) 일치율은 KSH가 84%, PHS이 87%로 평가자내 질평가는 일관성이 유지되었으며, 두 평가자간(interpersonal) 일치율은 토의전에 58.5%였다. 이견을 보인 항목에 대해서는 토의후 하나의 지수를 산정했다. 질평가 지수는 55.5 ~ 91.6의 범위였다(표2).

3. 종합적 효과 크기

개개 시험의 효과크기는 -0.16에서 2.11 까지였다. 종합적인 효과크기는 0.60(95% 신뢰구간: 0.13~1.07)으로 글루코사민은 위약과 비교시 골관절염에 유의적인 치료효과를 보였다(표2, 그림2).

표2 논문의 효과크기 및 질평가 지수

저자	효과크기	표준편차	질평가 지수
Drovanti 등	2.11	0.28	55.5
Vajaradul	0.55	0.28	61.1
Pujalte 등	1.41	0.47	63.8
Noack 등	0.22	0.13	83.3
Reicht 등	0.40	0.16	77.7
Haupt 등	0.10	0.19	91.6
Rindole 등	-0.02	0.20	89.4
종합적 효과 크기	0.60(95% 신뢰구간: 0.13~1.06)		

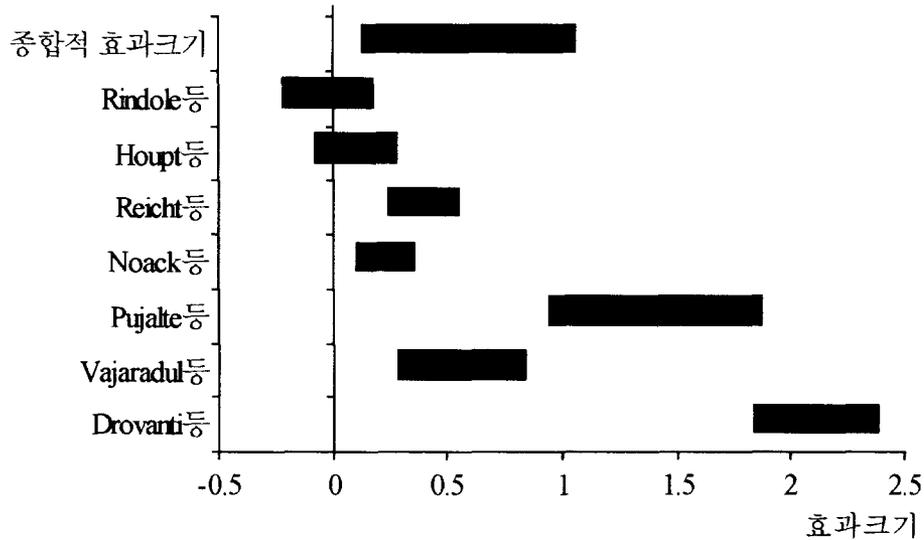


그림2. 각 논문의 효과크기 및 종합적 효과크기

4. Subgroup 분석

가) 투여기간에 따른 분석

투여기간이 4주이하인 Drovanti, Noack의 시험의 종합적인 효과크기는 1.15(95% 신뢰구간: -0.70~3.00)로 위약과 비교시 큰 치료효과를 보였으나, 통계적 유의성은 없었다. 5주 투여한 Vajaradul의 시험, 6주 투여한 Pujalte의 시험 및 8주간 투여한 Reicht, Houpt, Rindole의 시험의 종합적인 효과크기는 0.34(95% 신뢰구간: 0.03~0.70)로 위약과 비교시 중정도의 치료효과를 보였다. 두 군간의 차이는 통계적 유의성이 없었다(표3).

나) 투여방법에 따른 분석

글루코사민을 경구투여시 위약과 비교하여 중간 정도 이상의 유의적인 치료효과를 보였고, 종합적인 효과크기는 0.68(95% 신뢰구간: 0.01~1.37)였다(Drovanti, Pujalte, Noack, Houpt, Rindole). 관절강내 투여한 Vajaradul, 근육내 투여한 Reicht 시험의 종합적인 효과크기는 0.44(95% 신뢰구간: 0.16~0.72)로 경구투여시와 비슷한 중간 정도의 치료효과를 보였다. 두 군간의 차이는 통계적 유의성이 없었다(표3).

다) 피험자 유형에 따른 분석

입원환자를 피험자로 한 Drovanti의 시험은 효과크기가 2.11(95% 신뢰구간: 1.57~2.66)로 위약에 비하여 매우 유의적으로 높은 치료효과를 보였다. 외래환자를 피험자 한 시험의 종합적인 효과 크기는 0.42(95% 신뢰구간: 0.03~0.55)로 중 정도의 치료효과를 보였다(Vajaradul, Pujalte, Noack, Reicht, Houpt, Rindole). 피험자 유형에 따라서는 통계학적으로 유의적인 차이가 없었다(표3).

라) 결과변수에 따른 분석

Drovanti, Vajaradul, Pujalte의 논문은 결과변수를 통증으로 제시하였고, 종합적인 효과크기는 1.35(95% 신뢰구간: 0.31~2.40)으로 치료효과를 보였다. 반면, 시험결과 변수를 Lesquence, WOMAC 또는 VAS로 제시한 Noack, Reicht, Houpt, Rindole 논문의 종합적인 효과크기는 0.17(95% 신뢰구간: -0.04~0.38)로 낮은 치료효과를 보였으나 $p=0.11$ 로 통계적 유의성이 없었다. 결과변수에 따른 효과크기는 통계적으로 유의적인 차이가 있었

다(표3).

표3. 투여기간, 투여경로, 피험자 유형, 결과변수에 따른 효과크기

변수	집단	논문예수	종합적 효과크기	95% 신뢰구간	p-값
투여기간	4주	2	1.15	-0.70~3.00	0.56
	5-8주	5	0.34	0.03~0.70	
투여경로	경구	5	0.68	0.01~1.37	0.84
	기타 ¹	2	0.44	0.16~0.72	
피험자유형	입원	1			0.21
	외래	6	0.42	0.03~0.55	
결과변수	통증	3	1.35	0.31~2.40	0.05*
	기타 ²	4	0.17	-0.04~0.38	

1. 기타 방법으로 관절강내 투여와 근육주사

2. 기타 방법으로 Lequesne, WOMAC, VAS

* P-값은 Wilcoxon 순위합검정으로 계산되었다.

마) 질평가 지수에 따른 분석

질평가 지수와 효과크기는 상관계수 -0.93 으로 매우 유의적인 음의 상관관계를 보였다. 이는 질평가 지수가 낮아질수록 효과크기는 증가함을 뜻한다.

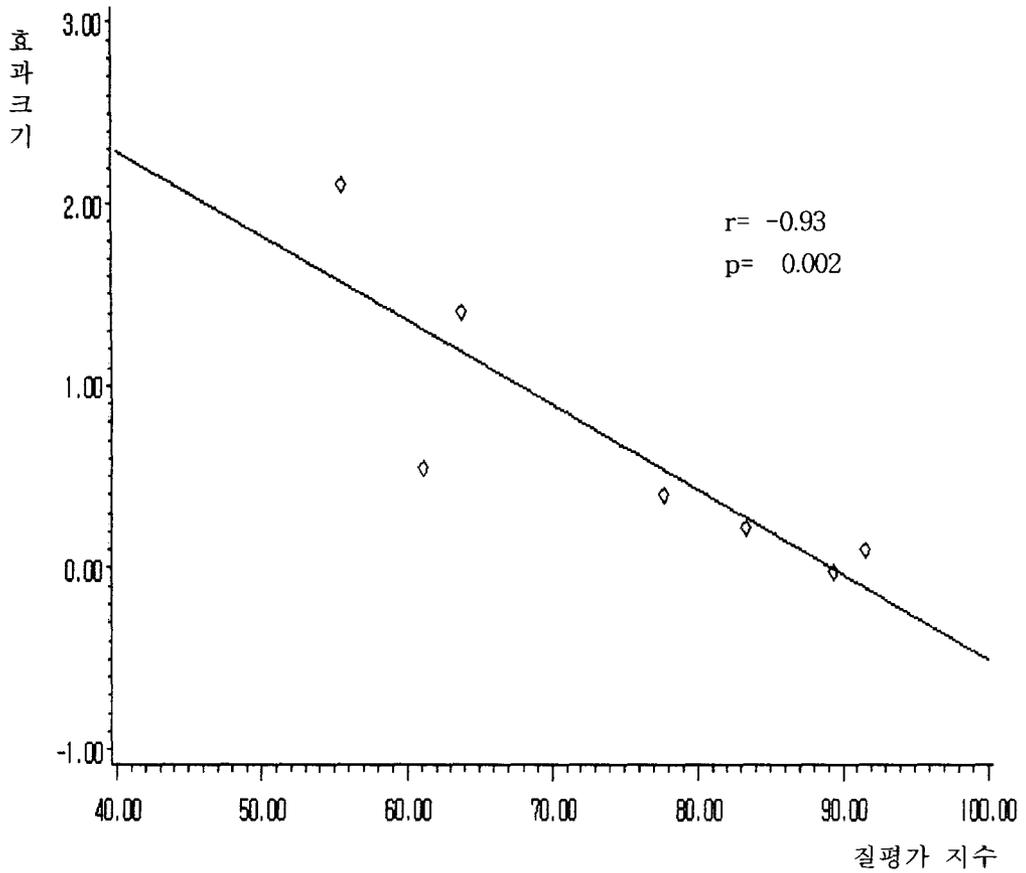


그림 3. 질평가 지수와 효과크기의 상관관계

바) 피험자수에 따른 분석

피험자수와 효과크기는 상관관계가 -0.57 로 음의 상관관계가 있었으나 통계적인 유의성은 없었다.

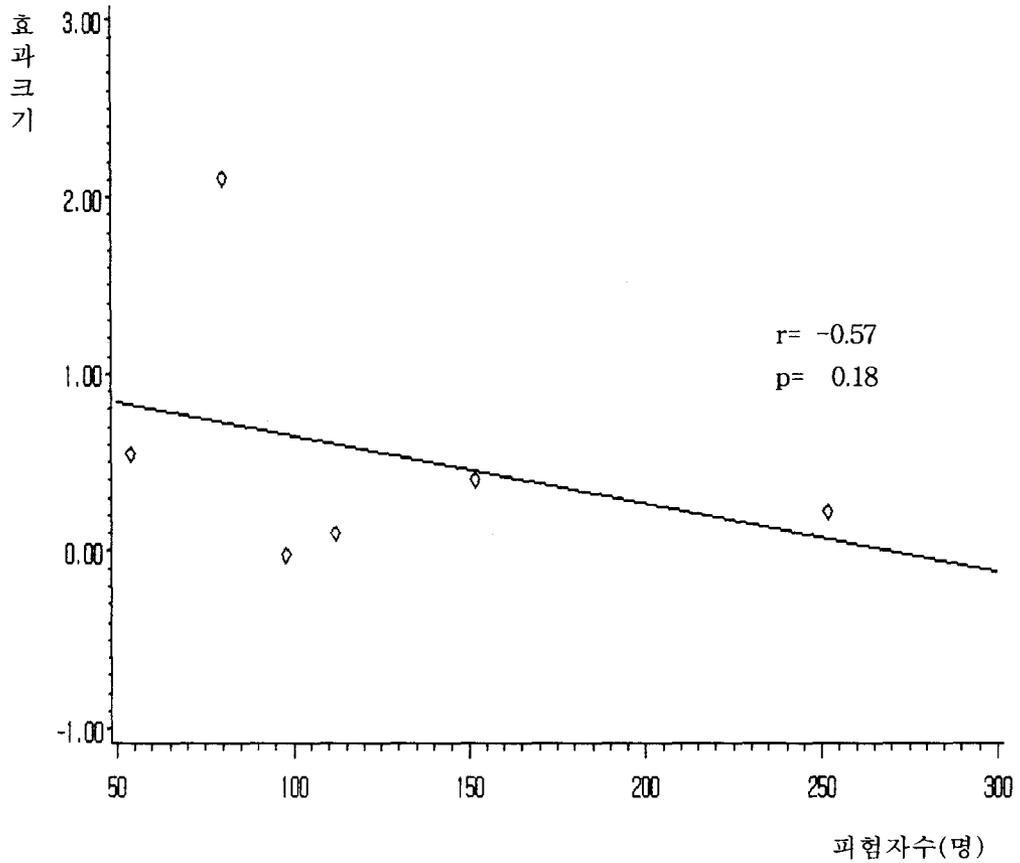


그림4. 피험자수와 효과크기의 상관관계

4. 편견 평가

가) funnel plot

funnel plot은 피험자 수가 증가하면 효과크기도 증가한다는 가설하에 피험자 수가 적은 시험이 그래프의 아래쪽에 산재해있고, 피험자수가 큰 시험은 위쪽에 좁게 분포하는 뒤집은 깔대기 모양이어야 한다. 본 연구에서 피험자수와 각 논문의 효과크기를 이용한 funnel plot는 유의적으로 비대칭적이었다(그림5).

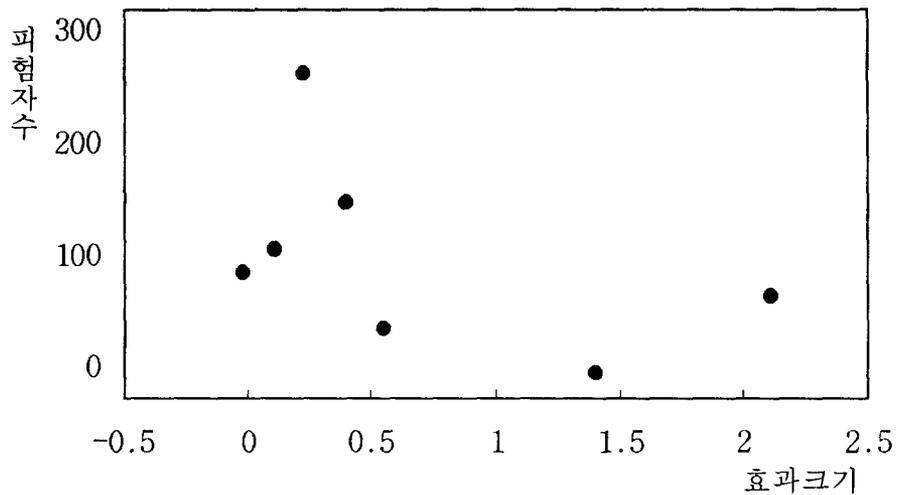


그림5. funnel plot

나) fail-safe 수

보고되지 않은 논문 몇편이 종합적인 효과크기의 통계학적 유의성에 영향을 끼칠수 있는가를 계산하면, 기대효과 크기를 0.2(적은 효과)로 할 때 6편, 기대효과 크기를 0.5(중간정도 효과)로 할 때는 14편이 본 연구의 결과를 번복할 수 있었다.

V. 고찰

1. 연구방법에 대한 고찰

메타분석은 1970년대에 심리학 및 교육학 분야에서 처음 도입된 이래, “결과를 종합하는 것을 목적으로 하는 개개 시험의 결과를 통합하는 통계적 분석”으로 Glass(1976)에 의해 정의가 내려지고, 양적평가(quantitative) 방법이 Rosenthal(1978, 1983)과 Hedge(1982)등에 의해 잘 정립되어져 왔다. 의학분야에 대한 메타분석적 접근은 비교적 최근에 실시되었으며, 이 과정에서 몇가지 문제점이 대두되었다(Hunter 등, 1982). 다른 연구 분야들과 다르게 의학에서는 방법론, 보건상의 문제, 연구대상인구 및 생태적 요인 등의 관심 변수가 매우 다양하며 이질적이기 때문에 양적인 측면에서의 메타분석을 실시하기 전에 개개 논문에 대한 적절한 질적평가(quality assessment)를 실시하는 것이 바람직하다(Jenicek, 1987). 이런 측면에서 볼 때 논문의 질적 평가와 양적 평가를 동시에 실시했다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 할 수 있다.

메타분석에서는 가능한 한 모든 관련 논문들을 검색하는 것이 중요하다. 이는 종종 유의적인 결과를 보고한 논문만이 저널에 발표되기 때문에 저널에서만 논문을 찾는다면 매우 유효하거나 무효한 결과의 논문만이 선정되고 중립성의 논문이 배제될 가능성과(Glass, 1976, 1978, Glass 등, 1981), 기존의 결과들을 옹호하는 논문들이 주로 수용되고 반대되거나 논쟁의 소지가 있는 결과들이 수집되지 않을 수 있다(Smith, 1980).

본 연구에서는 정보수집을 위한 Cooper의 다섯가지 방법을 토대로 실시되었다. 첫 번째는 “invisible college”로 연구자들간에 정보를 비공식적으로 교환하는 것, 두 번째는 “계통적 접근(ancestry approach)”로 더 많은 정보를 얻기 위하여 논문의 참고문헌을 추적하는 것이고, 세 번째는 “하향식 접근(descending approach)”으로 science index등을 이용하여 발표된 논문과 Educational Research Information Center등을 이용해서 미발표논문을 검색하는 것이다. 네 번째는 초록 검색이며, 마지막 다섯번째가 Medline등을 이용한 온라인상의 검색이다. 이 중 첫 번째 방법을 제외한 4가지 방법으로 논문을 검색하여 가능한 한 많은 논문을 수집하였으나 미발표 논문의 경우 정보의 한계로 수집이 용이하지 않았다. 결과적으로 발표된 논문이 주로 수집되었고 이로 인해 본 연구에서는 논문편견의 가능성이 제한점으로 지적될 수 있다.

메타분석에서 논문을 선정하는데 있어 주요 제한점은 논문들이 비슷한 독립변수와 종속변수를 가져야 한다는 것이다. 서로 다른 변수들을 통합할 경우 메타분석의 종합적인 결과를 무효로 만드는 이질성의 문제를 야기할 수 있기 때문이다(Slavin, 1984). 본 연구에서는 결과변수를 Lequesne, WOMAC, VAS 및 연구자가 제안한 결과변수로 했고 이는 모두 통증을 표시하는 방법이므로 동일한 종속변수로 간주할 수 있다. 독립변수의 측면에서 투여기간, 투여량, 골관절염 발생부위, 투여경로, 피험자 유형에 제한을 두지 않았으나, 이는 종속변수가 같다면 독립변수들은 모두 관련이 있는 것이며, 따라서 모든 논문들을 합하는 것은 합리적임을 증명한 기존의 연구에 바탕을 둔것이다(Glass, 1976, 1978; Glass 등, 1981; Smith 등, 1977). 그럼에도 불구하고 이질성의 가능성을 배제할 수 없었으므로 이를

해결위해 Redfield등(1987)이 제안한 방법에 의하여 각각의 독립변수를 계층화하여 분석함으로써 그 영향을 평가했다.

시험의 질을 평가하기 위하여 Chalmer, Rothen 및 Detsky 등에 의해 개발되고 사용된 질평가서를 바탕으로 질평가서를 개정했다. 질평가서에서 피험자에 대한 맹검 상태와 전반적인 통계적 분석의 적절성 항목을 최고점 8점, 부분점수 4점으로 했고, 나머지 항목들은 최고점 4점, 부분점수 2점으로 할당하였다. 지수로만 논문의 질을 평가할 경우 시험이 실제적으로 잘 수행되었을지라도 충분히 기술되지 않았다면 낮은 지수를 받을 우려가 있었다. 그러나 낮은 지수의 논문들은 과장된 효과크기와 관련이 있으며 (Moher 등, 1998; Schulz 등, 1994), 부적절한 기술은 부적절한 시험방법과 밀접하게 관련이 있음이(Liberati 등, 1986) 여러 연구에서 보고되어 있다. 그럼에도 불구하고 우수하게 실시된 시험들이 불충분한 기술로 낮은 지수를 받을 가능성이 본 연구의 단점으로 남아있다.

또한 개개 시험을 평가할 때 평가자내 및 평가자간 일치율을 조사했고 이견이 있는 항목에 대해서는 토의를 통하여 차이를 조정하여 믿을만한 질 평가 지수를 얻고자 했다.

효과크기는 시험종료시 시험군과 대조군 결과의 평균차를 대조군 결과의 표준편차로 나눈 것으로 정의했다. 대조군 결과의 표준편차를 사용한 것은 시험의 연구자가 시험군의 결과를 인위적으로 변화시킬 가능성이 있기 때문이었다(Hegde, 1981). 종합적인 효과크기를 계산하기 위하여 Hedge(1981)는 더 많은 가중치를 두는 방법을 제안하면서 피험자수에 따라 각 효과크기에 가중치를 두는 계산법을 제시했다(Hedges 등, 1985). 그러나 이들 방법은 피험자수에 따라 개개 논문의 효과크기가 영향을 받으며

로 종합적 효과크기가 정확하게 얻어지지 않을 가능성이 있어 본 연구에서는 사용하지 않았다.

여러 연구로부터 효과크기를 병합하는데 있어 모수효과모형(fixed effects model)의 가정은 각 연구의 효과크기는 고정되었다는 것이며, 따라서 이 모형으로부터 추론된 결과는 메타분석의 대상인 연구들에 국한된다. 그러나 연구마다 모수가 변한다고 가정하는 랜덤효과 모형(random effects model)은 메타분석의 대상 연구들이 모집단 연구들로부터 랜덤하게 추출된 표본연구라 가정하므로 랜덤효과 모형으로부터 추론된 결과는 모집단으로 일반화시킬 수 있으며, 더 보수적인 결과를 제시하므로 종합적 효과크기 계산에 적절한 방법이었다(Dersimonian 등, 1986).

논문의 편견을 알아보기 위해서 funnel plot와 fail-safe 수를 이용했다. funnel plot은 피험자 수가 증가할수록 효과크기가 증가한다는 가정하에 그려지는 것이며, 이 경우 funnel plot의 값이 체계적으로 증명되어져 있지 않으므로 plot의 대칭성과 비대칭성에 대한 해석도 개인차가 있을 수 있었다(Villar 등, 1997). Rosental은 미발표된 유의성이 없는 논문 몇편이 종합적인 효과크기의 통계학적 유의성에 영향을 끼칠 수 있는가를 비율을 이용한 계산식을, 이후에 Orwin은 효과크기를 이용하여 fail-safe 수를 계산하는 방법을 제안했다. 그러나 제시된 논문의 편수가 메타분석에 포함된 논문과 비교시 수의 많고 적음에 대한 평가는 다분히 주관적일 가능성이 있었다.

2. 연구결과에 대한 고찰

본 연구에 포함된 논문들은 모두 저널등에 발표된 것이었다. 이는 논문 수집과정에서 미발표된 논문에 대한 검색 및 접근이 용이하지 않았기 때문이다. 독일에서 발표된 60년대 2편의 논문 이후에 수집된 논문이 80년 이후의 것으로 보아 70년대의 연구들은 미발표되었을 가능성이 크며, 이로 인해 골관절염에 대한 글루코사민 투여에 관한 모든 연구들이 본 연구에 포함되지 못하는 문제점이 있었다. 그러나 온라인 검색으로 가장 최근의 논문까지 수집할 수 있었으므로 글루코사민의 무효함을 보고한 최초의 논문인 Rindole 등의 결과가 본 연구에 포함되어 더 타당성있는 결과를 제시할 수 있었다.

골관절염을 발생부위별로 살펴보면 40 ~ 59세 인구에서 손관절 부위에 10%, 70세 이상에서는 80% 이상(Kellegren 등, 1961), 고관절 부위에 남성 2.6%, 여성 2.6%(Lawrence 등, 1989), 무릎 관절 부위에 45세 이상에서 14%, 55 ~ 64세에서 30%(Spector 등, 1992)으로 보고되었다. 바람직한 분석을 위해서는 각 부위별로 논문을 수집하여야 하나 본 연구에 포함된 논문들은 모두 발생부위가 무릎이었고 이로 인해 결과를 골관절염 전체에 대한 글루코사민의 효과로 확장하는데 문제점이 있을 수 있다. 그러나 글루코사민의 약물동력학적 특성을 보면 경구투여시 위장관에서 흡수되어 연골내에 특이적으로 침투하여 연골재생에 관여하므로, 무릎 관절에 대한 결과를 다른 부위에 적용함은 가능할 것이다(Setniker 등, 1986; Setniker 등 1993).

가장 타당한 질평가 방법은 평가자의 편견을 배제하기 위하여 연구목

적, 연구결과 및 고찰 부분을 제외한 연구방법 및 실시과정만을 평가하게 하는 것이다. 본 연구에서는 임상시험의 국제적 기준인 GCP(Good Clinical Practice) 기준에 대한 충분한 지식을 갖춘 평가자가 각 논문의 연구설계와 실시만을 평가하였으므로 질평가는 적절하게 실시되었다. 그러나 발표된 저널등의 지면상의 한계로 실제 임상 시험에서 적용되었던 상세한 부분까지 기록되지 못하여 평가자간 이견이 있었고 이 부분이 질평가 지수에 대한 오차의 원인이 될 수 있었다. 1990년 이전의 논문들은 낮은 질평가 지수를 받았고 90년 이후의 논문들은 75 이상의 높은 지수를 보여주었다. 이는 90년대 이후의 임상시험에 대한 국제적 기준 강화와 관련있는 것으로 고려된다.

개개 시험의 효과 크기는 무효함에서 매우 유의적으로 높은 치료효과까지 다양했고, 글루코사민의 종합적 효과크기는 0.60으로 중 정도의 효과가 있었다. 이는 글루코사민이 골관절염에 유효하다고 보고한 여러 연구의 결과와 일치하는 것이며, 무효함을 주장한 Rindole의 결과와는 상반되는 것이다. Rindole의 연구를 좀 더 살펴보면 피험자의 평균 연령이 64세로 Drovanti 60세, Vajaradul 53세, Pujalte 60세, Noack 55세, Reicht 56세 및 Houpt 64세와 비교해 볼 때 고연령자가 많았으며, 방사선 검사에서는 병증 정도도 높았다. 이런 사실들로 Rindole의 시험에서 피험자가 더 오랫동안 골관절염을 앓아왔고, 병증이 다른 시험에서 보다 중증임을 가정할 수 있다. 글루코사민의 약리기전이 연골의 수분 함유를 높여서 탄력조직의 형성을 돕는 프로테오글리칸의 전구체로 작용하는 것이므로(Barclay 등, 1998) 고령자들은 연골 손상이 더 심하고 글루코사민 효과에 대한 반응이 저하되기 때문에 치료에 더 오랜 기간이 필요할 것이다. 따라서 Rindole의 연구

에서는 피험자의 고령화와 이에 따른 투여기간의 변동을 고려하지 않은 것이 결과에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

funnel-plot에서도 확인할 수 있듯이 본 연구에서 피험자수가 적으면서 효과크기가 적은 논문이 없었다. 이는 수집논문이 적절하지 못했음을 시사한다. 이런 결과는 긍정적인 결과의 선택적 발표, 시험결과 변수의 잘못된 선정, 시험의 사전종결등의 다양한 원인이 있을 수 있으나 시험들의 대부분이 제약회사에 의해 지원되었다는 점에서 유효함을 보고한 논문의 선택적 발표가 가장 타당한 원인으로 생각된다. 메타분석에서 고려해야할 점은 개개의 연구들이 너무 상이하면 전체적인 결과가 무의미해진다는 것이다. 선정 및 제외기준으로 논문의 동질성을 맞추었지만 여전히 이질성의 가능성으로 남아있는 몇가지가 있었으므로 전체적인 결과에 미치는 영향을 알아보기 위해 subgroup 분석을 실시했다.

투여기간이 4주 이상인 경우가 4주 이하 투여한 경우보다 종합적인 효과크기는 낮지만 통계학적으로 유의적인 치료효과를 보인 것은 개개의 효과크기에서도 알 수 있다. 4주 이하 투여한 논문중 효과크기가 월등한 Drovanti의 것을 제외하면 Noack의 효과크기는 0.22로 4주 초과하여 투여한 논문중 무효함을 보고한 Rindole의 논문을 제외한 다른 논문보다 효과가 낮았으며, 이는 글루코사민이 충분한 치료효과를 나타내기 위해서는 1개월 이상이 소요됨을 의미한다.

경구투여시와 주사투여시는 효과크기가 0.68과 0.44으로 차이가 있으나 경구투여 논문은 평균 투여개월수가 6.4개월이고 주사투여는 평균 5.5개월인 것을 고려하면 차이에 유의성이 있다고 보기 어렵다. 이는 글루코사민의 약물동력학에 근거한다. 글루코사민의 상대적 생물학적이용도(relative

bioavailability)는 정맥 투여를 100%로 하면 경구투여는 26%이므로 (Setniker 1986; Setniker 등, 1993), 글루코사민 120mg을 주사투여한 것과 500mg을 경구투여한 것은 AUC(area under the curve)에서 동일하고 효과 면에서 상이하지 않다.

환자유형에 따라 분류하면 입원환자의 효과크기는 2.11이고 외래환자의 효과크기는 0.42으로 매우 큰 차이가 난다. 입원 환자의 투여기간이 짧음에도 높은 효과크기를 보이는 것에는 여러 가지 이유가 있을 수 있다. 첫 번째는 입원 환자를 피험자로 한 논문은 1980년에 발표된 Drovanti의 논문으로 질평가 지수가 가장 낮다. 이는 논문의 결과가 과장되었을 가능성이 큼을 이야기하고 또 다른 하나는 입원 환자와 외래 환자사이의 피험자 순응도의 차이일 것이다. 순응도(compliance)는 환자가 연구프로토콜을 얼마나 잘 준수했는가?에 관한 것으로 그중에서도 환자가 약물을 처방대로 잘 복용했느냐가 필수적이다. 입원환자는 병원에서 환자의 투약을 일일이 점검하므로 피험자가 프로토콜을 위반하는 사례가 거의 없으나 외래환자의 경우 순응도를 확인하는 것이 용이하지 않다.

결과변수를 통증으로 선정한 논문들은 최소한 중정도 이상의 효과크기를 보였고, 객관적인 결과변수(Lequesne, WOMAC, VAS)로 평가한 논문은 약한 치료효과를 보였으며 치료효과가 없다고 보고한 것도 있었다. 결과변수를 통증으로 한 것은 그 측정의 정도가 매우 주관적이므로 적절한 방법이라고 할 수 없다. 이에 결과변수에 따라 효과크기에 유의적인 차이가 나는 것은 체계적인 임상시험의 필요성을 의미한다. 질평가 지수가 낮고, 피험자 수가 적을수록 효과크기는 크게 나타났다. 질평가 지수는 효과크기와 유의적인 음의 상관관계가 있었다. 비록 피험자수와 효과크기의 관

계가 통계학적 유의성이 없다고 할지라도 이는 부적절한 시험에서 글루코사민의 효과가 과장되게 보고되었을 가능성을 의미하는 것이다.

fail-safe수에서 본 연구의 결과를 반복하기 위해 최소 6편의 무효함을 보고한 논문이 필요하다. 이는 현재 발표된 논문의 편수와 경향으로 볼 때 쉽지 않은 일이라 고려된다.

관절염 치료에 대한 다른 약물학적 임상시험에서와 같이, 본 연구에 포함된 임상시험에서도 몇가지 방법론적인 문제와 편견을 가지고 있다. 치료효과를 과장되게 하는 것과 연관이 큰 특별한 방법론적인 문제는 부적절한 맹검(blinding)과 intent-to-treat 분석의 부재이다. 맹검상태는 투약에 대한 관찰자와 피험자의 맹검, 시험결과에 대한 관찰자의 맹검이 잘 유지되어야 하고 분석은 intent-to-treat로 실시되어야 중도탈락자로 인해 효과가 과장되는 것을 피할 수 있다. 그러나 본 연구에서 세가지 맹검 상태중 결과에 대한 관찰자의 맹검을 적절하게 유지한 시험은 없고, 투약에 대한 피험자의 맹검은 비교적 잘 지켜졌으나 투약에 대한 관찰자의 맹검은 Noack, Reicht, Houpt, Rindole에서만 적절했다. Intent-to-treat 분석을 실시한 것은 Noack의 논문뿐이었다. 이러한 결과로 치료효과가 과장되게 보고되었음은 질평가 지수가 높고 피험자 수가 많은 논문의 효과 크기가 낮고, 맹검상태가 매우 부적절하고 intent-to-treat 분석을 실시하지 않은 피험자수 80명의 Drovanti의 시험이 효과크기가 2.11로 가장 높은 것에서 알 수 있다.

VI. 결론

본 연구는 노령화와 더불어 중요한 보건학적 문제로 대두되고 있는 골관절염의 치료법으로서 그 효과가 논쟁이 되고 있는 글루코사민에 대하여 체계적인 질평가와 메타분석을 병행 실시하여 골관절염에 대한 글루코사민의 효과를 객관적으로 타당성 있게 평가하고자 하였다. 1966년부터 2000년 3월까지 골관절염에 대한 글루코사민의 위약대조, 이중맹검, 임의배정 임상시험을 수집하여 질평가서에 따라 질평가지수를 계산하고 개개 논문의 효과크기 및 종합적 효과크기를 계산했다. 투여기간, 투여경로, 피험자 유형, 결과변수에 따른 효과크기의 차이는 Wilcoxon 순위합검정법으로, 질평가지수, 피험자수에 따른 효과크기 차이는 Spearman 상관분석으로 분석했다.

연구의 주요 결과는 다음과 같다.

1. 골관절염에 대한 글루코사민의 위약대조, 임의배정, 이중맹검 임상시험중 투여기간이 3주이상, 투여경로가 경구, 정맥 또는 관절강내, 투여량이 경구 1500mg/일, 주사인 경우 1일 1회 이상인 논문은 7편이었다.

2. 질평가 지수는 55.5 ~ 91.6였다

3. 개개 임상시험의 효과크기는 -0.02 ~ 2.11까지였고, 종합적 효과크기는 0.60(95% 신뢰구간 : 0.13 ~ 1.06)으로 중간 정도의 치료효과를 보였다.

4. 4주 이하 투여시 효과크기는 1.15(95% 신뢰구간 : -0.70~3.00), 4주 초과 투여시 효과크기는 0.34(95% 신뢰구간 : 0.03~0.70)이었다. 경

구투여시 효과크기는 0.68(95% 신뢰구간 : 0.01~1.37), 주사투여시는 0.44(95% 신뢰구간 : 0.16~0.72)였다. 입원환자에 대한 치료효과는 매우 커서 효과크기가 2.11(95% 신뢰구간 : 1.57~2.66)인 반면 외래 환자는 0.42(95% 신뢰구간 : 0.03~0.55)였다. 그러나 투여기간, 투여 경로 및 피험자 유형에 따른 효과크기의 차이는 통계적인 유의성이 없었다. 결과변수를 통증으로 한 논문의 효과크기는 1.35(95% 신뢰구간 : 0.31~2.40)이고, 결과측정을 WOMAC, Lequesne, VAS로 한 시험의 효과크기는 0.17(95% 신뢰구간 : -0.04~0.38)였고 통계적인 유의성이 있었다($p=0.05$).

5. 질평가 지수가 낮을수록 효과크기는 컸고, 통계적 유의성이 있었다 ($p=0.002$). 피험자수가 적을수록 효과크기가 컸지만 통계적인 유의성은 없었다.

6. funnel plot은 비대칭적이었고, fail-safe 수는 기대효과 크기를 0.2로 가정할 때 6편, 0.5로 가정할 때 14편이었다.

본 연구로 글루코사민은 골관절염 치료에 효과가 있음이 입증되었으나 미발표된 논문 수집에 대한 제한으로 출판오류와 개개 논문들의 방법론적 오류로 효과가 과장된 경우도 있었다. 그러나 메타분석과 질평가를 병행 수행했고, 투여기간, 투여경로, 피험자 유형, 결과변수, 질평가 지수 및 피험자 수에 따라 나누어 분석했다는 점에서 의의가 있었다. 앞으로 골관절염에 대한 글루코사민의 효과를 평가하기 위한 체계적인 임상시험이 더 많이 실시되어야 할 것이다.

참고문헌

- Ala-Kokko L, Baldsin CT, Moskowitz RW, et al. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis of the hip. *BMJ* 1975; 2: 424-425
- Altman R. Criteria for classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1601
- Altman R. Criteria for classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505
- Altman R. Development of criteria for the osteoarthritis; classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1996; 27: 1039
- Altman R, Bloch D A, Bole GG, et al. Development of clinical criteria for osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987; 14(suppl 14): 3-6
- Altman R, Brandt KD, Hochberg MC, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis : recommendations from a risk force of the osteoarthritis research society. *Osteo & Car* 1996; 4: 217-243
- Anderson J, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National and Nutrition Examination Survey (HANES I). *Am J Epidemiol* 1988; 128: 179-189
- Ayral X, Dougados M, Listrat V, et al. Arthroscopic evaluation of chondropathy in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1996; 23: 698-706

- Barcley TS, Tsourounis C, McCart GM. Glucosamine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 574-579
- Bassler CT, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritis articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis & cartilage*. 1998; 6: 427-434
- Buckland-Wright JC, McFarlane DG, Lynch JA, et al. Joint space width measures cartilage thickness in osteoarthritis of the knee: high resolution plain film and double contrast macroradiographic investigation. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 263-268
- Carman WJ, Sowers MF, Hawthorne VM, et al. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 119-129
- Chalmers TC, Smith H, Blackbun B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control clin trials* 1981; 2: 31-49
- Christoper LT, Phillipi AF, Susan G, et al. Glucosamine, chondroitin, and managanese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med* 1999; 164(2): 85-91
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York Academic Press; 1977
- Cooper HM. Scientific guidelines for conducting integrative research. *Res Edu Res* 1982; 52: 291-302

- Deal CL, Moskowitz RW. Neutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999; 25: 379-395
- Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-188
- Detsky AS, Naylor CD, McGeer AJ, et al. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(3): 255-265
- Doherty M, Dieppe PA. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Rheum Disc Clin N Am.* 1988; 14: 395-414
- Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, et al. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1992; 19: 378-83
- Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis. a placebo-controlled double-blinded investigation. *Clin Ther* 1980; 3(4): 260-272
- Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634
- Enrlich GE. Inflammatory osteoarthritis : I. the clinical syndrome. *J Chron Dis* 1972; 25: 317-328
- Felson DT. Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 499-512
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoidarthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1449-1461

- Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, et al. Evidence for a mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1064-1071
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1343-1355
- Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Edu Res* 1976; 5: 3~8
- Glass GV. Integrating findings: the meta-analysis of research. *Rev Res Edu* 1978; 5:351-379
- Glass GV, McGraw B, Smith ML. *Meta-analysis in social research.* Beverly Hills: Sage Publication: 1981
- Guccinoe AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on functional limitations of elders in the Framingham study. *Am. J Public Health.* 351; 1994: 84-88.
- Hartz AJ, Fischer ME, Brill G, Kelber S, et al. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. *J Chronic RC* 1986; 39: 311-319
- Hedges CV. Distribution theory for Glass' estimator of effect size and related estimators. *J Educ Stat* 1981; 6: 107-128
- Hedges CV. *Statistical methodology in Meta-analysis.* Princeton: ERIC clearing house in tests, Measurement and Evaluation. Educational Testing Service; 1982

- Hedges CV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. San Diego Calif Academic Press 1985
- Hoaglund FT, Oishi CS, Gialamas GG. Extreme variations in racial rates of total hip arthroplasty for primary coxarthrosis: a population-based study in San Francisco. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 107-110
- Hoaglund FT, Yau ACMC, Wong WL. Osteoarthritis of the hip and other joints in Southern Chinese in Hong Kong. *J Bone Joint Surg.* 1973; 55: 545-57
- Houpt JB, McMillian R, Wein C, et al. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26: 2424-2430
- Hunter JE, Schmidt FL, Jackson GB. Meta-analysis : cumulating research finding across studies. Beverly hills Calif sage publication 1983: vol 8
- Jenicek M. Meta analyse an medinide. Evaluation et synthese de l'information clinique et edidemioloquee. st-Hyacinthe et Paris: EDISEM et Maloine; 1987
- Jordan JM, Linder GF, Renner JB, et al. The impact of arthritis in rural populations. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 242-250
- Kaprio J, Kujala UM, Peltonen L, et al. Genetic liability to osteoarthritis may be greater in women than men *BMJ* 1996; 313: 232
- Kellgren JH, Lawrence JS, Osteoarthritis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 1958; 17: 388-396

- Kellgren JH, Moore D. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *BMJ* 1952; 1: 181-187
- Lau E, Lin F, Croft P. Low prevalence of osteoarthritis of the hip in Chinese men. *Arthritis Rheum* 1994; 37 suppl9: S239
- Lawrence JS. Rheumatism in cotton operatives. *Br J Industr Med* 1961; 18: 270-276
- Lawrence JS, Sebo M. The geography of osteoarthritis. In: Nuki G ed. *The Aetiopathogenesis of Osteoarthritis*. Baltimore: University Park Press 1980; 155-83
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the US. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 778-799
- Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JC, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal disease in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16: 427-441
- Liberati A, Himel HN, Chalmers TC. A quality assessment of randomized control trials of primary treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 942-951
- Manninen P, Riihimaki H, Heliovaara M, et al. Overweight gender and knee osteoarthritis. *Int J Obesity* 1996; 20: 595-597
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Arthritis Rheum*. 1975; suppl 19: 275-286
- McKenzie LS, Horsbir GH BA, Ghosh P, et al. Osteoarthritis: uncertain rationale for anti-inflammatory drug therapy. *Lancet*. 1976; 908

- Mohr D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis? *Lancet* 1998; 352: 609-613
- Noack W, Fischer M, Forster KK, et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteo & Cartil* 1994; 2: 51-59 .
- Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1134-1141
- Orwin RG. A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *J Educ stat* 1983; 8: 157-159
- Palotie A, Ott J, Elom K, et al. Predisposition to familial osteoarthritis linked to type II collagen gene. *Lancet* 1989; I: 924-927
- Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine. *Cur Med Res Opi* 1980; 7(2): 110-114
- Rashad S, Revell P, Hemingway A, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; 2: 519-521
- Redfield DL, Rousseau EW. A meta-analysis of experimental research on teacher questioning behavior. *Rev Educ Res.* 1981;51:237-245
- Reicht A, Forster KK, Fischer M et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteo & Car* 1994; 2: 51-59 .
- Rindole J P, Hiller D, Collacott E, et al. Randomized controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *Wes J Med* 2000; 172: 91-94

- Ritvaniemi P, Korkko J, Bonaventure J, et al. Identification of COL2A1 gene mutation in patients with chondyplasias and familial osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 999-1004
- Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, et al. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of these published in the parent journal. *JAMA* 1994; 272(2): 108-113
- Rosenthal R. Combining results of independent studies. *Psychol Bull.* 1978; 85: 185-193
- Rosenthal R. Assessing the statistical and social importance of the effects of psychotherapy. *J Consult Clin Psychol.* 1983;51:4-13
- Schouten JSAG, van den Ouweland F, Valkenburg HA. A 12 years follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 932-937
- Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, et al. Assessing the quality of randomization and gynecology journals. *JAMA* 1994; 27: 125-128
- Setniker I. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 729-735
- Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, et al. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 157-161
- Setniker I, Palumbo R, Camalis S, et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43(2): 1109-1113

- Sharma L, Pai Y-C, Holtkamp K, et al. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1518-1525
- Slavin RE. Meta-analysis in education: how has it been used? *Edu Res* 1984; 13: 6-15
- Slavin RE. A rejoinder to Carlberg et al. *Edu Res*. 1984; 13: 24-27
- Smith ML. Sex bias in counselling and psychotherapy. *Psychol Bull*. 1980; 87: 392-407
- Smith ML, Glass GV. Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *Am Psychol*. 1977;32: 752-760
- Spector TD, Circuttini F, Baker J, et al. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996; 312: 940-944
- Spector TD, Hart DJ. How serious is knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 1992; 252: 1105-1106
- Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 565-568
- Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD, et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 429-438
- Theodosaki J, Adderly B, Fox B. *The arthritis cure*. New York. St Martin's Press. 1997

- Vajaradul Y. Double-blind clinical evaluation of intrarticular glucosamine in patients with gonarthritis. *Clin Ther* 1981; 3(5): 336-343
- Van Saase JLCM, van Romunde LKJ, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis; Zoetermeer survey. comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271-280
- Villar J, Piaggio G, Carroli G, et al. A Factors affecting the comparability of meta-analysis and largest trials results in perinatology. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 997-1002
- Von G Vetter. Lokale therapie der authrosen mit glukosamine. *Munch Med Wochenschr* 1969; 111(28): 1499-1502
- W. Bohne Heilbronn. Glukosamine in der konservation arthrosenehandlung. *Med Welt* 1969; 30: 1668-1671
- Yelin E. The economics of osteoarthritis. In: Brant K, Doherty M, Lohmander LS, eds. *osteoarthritis*. New York. Oxford University. 1998; 23-30

(부록1)

Quality Assessment

ID _____ 작성자 _____

제목 _____

발표저널 _____

peer reviewed _____ yes _____ no _____ unknown

발표년도 _____

1. Study protocol

1) 피험자 선정/제외 기준(the inclusion/exclusion criterion)

4 clearly defined 2 partial 0 no/unknown

2) 시험군에 대한 처치방법(therapeutic regimen description for the treatment group)

4 yes 2 partial 0 no/unknown

3) 대조군에 대한 처치방법(therapeutic regimen description for the control group)

4 yes 2 partial 0 no/known

4) 임의배정, 맹검(randomization, blinding)

8 yes 4 partial 0 none

5) 시험군에 대한 관찰자의 맹검(observers blinded to treatment)

4 complete 2 partial 0 none

6) 결과에 대한 관찰자의 맹검(observer blinded to results)

4 complete 2 partial 0 none

7) 피험자의 맹검(patients blinded)

4 complete 2 partial 0 none

8) 측정결과에 대한 기준(the description of the criteria for measuring outcomes)

4 yes 2 partial 0 no

9) 측정결과 기준에 대한 객관성(the objective of criteria)

4 yes 2 partial 0 no

10) 피험자 순응도/부반응(testing compliance/side effect)

4 adequate 2 fair 0 inadequate

11) 임의배정후 탈락(withdrawl after randimization)

4 none 2 listed with reason

0 listed without reason/no list/unknown/15%.

2. Statistical analysis

12) 통계적 분석(statistical analysis)

8 excellent 6 good 4 fair 0 poor

13) 사전 피험자수 선정(previous estimate of numbers)

4 yes 0 no/unknown

14) 일차반응변수 결과(major endpoints)

4 test&p-value 2 test/no p-value, no-test/p-value 0 neither

15) 신뢰구간(confidence limits)

4 yes 2 partial 0 no

16) 부정적 결과의 시험일 경우 시험후 β 값 추정(post β estimation for negative trials)

4 adequate 2 fair 0 unknown

17) 사전 임의배정의 결과(results of prerandomization)

4 adequate 2 fair 0 inadequate

3. 기타(others)

18) 피험자 분류(source of patients)

inpatients outpatients unknown

19) 재정적 지원의 분류(source of financial support)

government pharmaceutical company others(specify)

총계(total)

ABSTRACT

Glucosamine for Treatment of Osteoarthritis A Systemic Quality Assessment and Meta-analysis

So-Hyun Kwon
Graduate School of
Health Science and Management
Yonsei University

(Directed by Professor Sun-Ha Jee, MHS, Ph. D.)

Objective : Osteoarthritis(OA) is the critical health problem which is inevitable part of the aging process. Glucosamine is widely touted as a remedy for OA but evidence is controvertial. The objective of this study was to evaluate the benefit of glucosamine for OA using meta-analysis combined with systemic quality assessment.

Method : Placebo-controlled, double-blinded, randomized human clinical trials were searched in Medline(1966 to 1999) and other sources for unpublished study using the terms of osteoarthritis, clinical trial and glucosamine, and the qualities of studies were scored systematically with quality assessment form. Effect size(ES) of individual study was

computed from the intergroup difference in mean outcome values at trial end, divided by the SD(standard deviation) of the outcome value in the placebo group and effect sizes were pooled with a random effects models.

Results : Seven studies were included in the analysis. Quality scores ranged from 55.5 to 91.6 with median of 77.7. ES of studies ranged from -0.16 to 2.11 and the pooled effect size was 0.60(95% confidence Interval, CI : 0.13 ~ 1.07) showing intermediate efficacy. ES(effect size) for oral and parenteral administration were 0.68 and 0.44, respectively. ES of inpatient was 2.11, however in case of outpatient, ES was reduced to 0.41. The difference of ES according to period, administration route and patient status was not significant. Compared with functional outcomes(WOMAC, Lequesne and VAS), pain outcomes was significantly effective($p=0.05$). The ES of pain outcomes was 1.35(95% CI : 0.31 ~ 2.40) and that of functional outcomes was 0.16(95% CI : -0.04 ~ 0.38). ES was negatively correlated with the number of patient($r=-0.57$, $p=0.18$) and quality score($r=-0/03$, $p=0.002$). Funnel plots showed asymmetry compatible with publication bias. Fail-safe number were 6 for the expected ES of 0.2 and 14 for the expected ES of 0.5.

Conclusion : The moderate effect of the glucosamine for treatment of OA was demonstrated. However, publication and methodological bias suggest that these effects could be exaggerated.