

경증의 퇴행성 슬관절염에 대한 초피나무잎 추출물의 유효성 및 안전성 평가: 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상연구

정지홍 · 이수환 · 윤홍렬 · 김순중
세명대학교 한의과대학 한방재활의학교실

Evaluation of the Effectiveness and Safety of *Zanthoxylum piperitum* Leaf Extract against Mild Degenerative Osteoarthritis of Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

Ji-Hong Jeong, K.M.D., Soo-Hwan Lee, K.M.D., Hong-Ryoul Yoon, K.M.D., Soon-Joong Kim, K.M.D.
Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Semyung University

RECEIVED September 16, 2021
REVISED October 6, 2021
ACCEPTED October 7, 2021

CORRESPONDING TO
Soon-Joong Kim, Department of
Korean Medicine Rehabilitation,
Semyung University Korean
Medicine Hospital, 66 Semyungro,
Jecheon 27136, Korea

TEL (043) 649-1920
FAX (043) 645-1382
E-mail kimsj@semyung.ac.kr

Copyright © 2021 The Society of
Korean Medicine Rehabilitation

Objectives Degenerative osteoarthritis of knee is a disease with an increasing number of patients worldwide and its general treatments have some side effects.

Methods 102 subjects were classified into test group 1, test group 2, and control group, and clinical trial products were taken for 12 weeks. The effectiveness was evaluated with changes in visual analogue scale, Korean-Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, inducible nitric oxide synthase, and cyclooxygenase-2.

Results Both test group 1 and test group 2 were effective in reducing the pain of degenerative osteoarthritis of knee, and only test group 2 was effective in improving the ability to perform daily activities. No clinically significant changes were observed for any safety parameter.

Conclusions In conclusion, the data of this study indicate that *Zanthoxylum piperitum* leaf extract has effectiveness and safety against mild degenerative osteoarthritis of knee. (J Korean Med Rehabil 2021;31(4):167-191)

Key words Degenerative osteoarthritis, *Zanthoxylum piperitum*, Visual analogue scale, Korean-Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis, Inducible nitric oxide synthase, Cyclooxygenase 2

서론»»»»

퇴행성 관절염은 골관절염, 변형성 관절증으로 불리는 성인에서 가장 흔한 관절 질환이다. 연골의 손상, 주변 골연골부의 과잉 골형성, 관절의 변형 등이 특징적으로 나타나며, 증상은 관절통, 압통, 경직, 잠김, 부종, 관절염발음, 근육경련 등이 있다. 주된 침범 관절은 손, 발, 척추, 고관절 그리고 체중부하를 많이 받는 무릎이다¹⁾.

슬관절의 경우 외측 대비 내측의 퇴행성 변화가 나타나는 경우가 많아 내반변형이 다발하지만 선천성 혹은 외상성의 이유로 외반변형이 되는 경우도 있다²⁾. 그리고 타 관절에 비해 삼출이 흔하고 대퇴사두근의 위축이 발생하기도 한다¹⁾. 슬관절염을 진단하기 위해 방사선학적 검사가 가장 유용하게 사용되며, 진단 기준으로 Kellgren-Lawrence grade scale이 많이 사용되고 있다³⁾. Kellgren-Lawrence grade 1~2단계는 보존적 치료를

시행하는 경우가 일반적이며 스테로이드 주사치료, 약물치료, 물리치료, 운동치료 등이 있다. 그러나 스테로이드 주사치료는 진통 효과가 뛰어난 대신에 연골 손상의 가능성이 있고⁴⁾, 가장 일반적으로 투약되는 비스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)와 같은 약물치료는 심혈관이나 위장관 장애가 발생할 가능성이 있다⁵⁾. 따라서 기존의 치료방법보다 안전하고 지속 가능한 치료에 점점 관심이 커지고 있다.

초피나무는 운향과 낙엽교목으로 한방에서는 열매를 건조시켜 소염, 이뇨, 복통, 설사, 구충제로써 사용하고 과피를 해독 및 신경통, 관절염, 폐결핵, 급만성 위장병, 냉증 증풍 등의 치료에 사용하고 있다⁶⁾. 또한 초피의 에탄올 추출물은 항균 활성을 가진다. 이를 통해 초피는 다양한 부위가 다양한 효능을 가지고 있음을 알 수 있다⁶⁾. 상기 효능 중 항염증 작용은 잎이 가장 강하게 나타났다⁷⁾.

본 연구에서는 초피나무잎 추출물의 경증의 퇴행성 슬관절염에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 인체적용시험을 진행하였다. X-ray 결과 슬관절의 Kellgren-Lawrence grade scale이 1단계 혹은 2단계에 해당되며 무릎 통증이 visual analogue scale (VAS) 1부터 100까지 숫자 중 30 이상에 해당하는 자를 대상자로 선정하였다. 퇴행성 슬관절염 증상의 변화를 측정하기 위해 VAS 통증 점수 설문지, 한글판 Western Ontario and McMaster Universities (K-WOMAC) osteoarthritis index를 작성하도록 하였고, inducible nitric oxide synthase (iNOS)와 cyclooxygenase-2 (COX-2)를 포함한 임상병리학적 검사를 진행하였다. 결과적으로 초피나무잎 추출물의 유효성과 안전성을 평가한 결과를 얻었기에 결과를 보고하였다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구 대상

2019년 10월 19일부터 2020년 5월 6일까지 자의적으로 인체적용시험 참여에 동의하여 동의서를 작성한 시험자 중 선정기준 및 제외기준을 만족하는 대상자를 연

구대상으로 선정하였다. 총 102명이 선정되었으며, 무작위 배정을 통해 시험1군 34명, 시험2군 34명, 대조군 34명으로 분류하였다. 본 연구는 세명대학교 부속 제천한방병원의 Institutional Review Board 심의(SMJOH 2019-08)를 거쳐 진행되었다.

1) 선정기준

- (1) 남녀 구분 없이 만 40~75세의 성인
- (2) 무릎 통증이 VAS 1부터 100까지 숫자 중 30 이상에 해당되는 자
- (3) X-ray 결과 슬관절의 Kellgren-Lawrence grade scale이 1단계 혹은 2단계에 해당되는 자
- (4) 인체적용시험 참여 동의서를 작성한 자

2) 제외기준

- (1) 연구책임자의 판단으로 퇴행성 이외의 특정 요인에 의한 관절염에 해당하는 자
- (2) 관절 주위의 골극 현상, 불규칙한 관절면, 관절의 연골하 골낭종 등이 동반되어 있으며 중등도의 관절염으로 판단되는 자
- (3) 현재 관절통 이외에 임상적으로 유의한 심혈관계, 면역계, 감염성, 종양성 질환을 가진 자
- (4) 시험제품 섭취 개시 전 2달 이내에 관절 구조 및 기능을 개선하기 위한 스테로이드나 약제를 투여 받은 자
- (5) 시험기간에 항응고제 또는 만성적인 진통제 또는 시험제품 이외의 NSAIDs 또는 다른 질환으로 부신피질제제를 필요로 하는 환자
- (6) 건강기능식품(콘드로이친, 글루코사민, 홍화 추출물, 오가피 추출물 등)을 복용하는 자.
- (7) 초피에 알레르기 등 이상반응을 경험한 자.
- (8) 위염, 위궤양 치료 중인 자
- (9) 조절되지 않는 고혈압 환자(170/100 mmHg 이상, 대상자 Screening 당시 기준)
- (10) 혈당이 조절되지 않는 당뇨병 환자(공복 혈당 180 mg/dL 이상, 대상자 screening 당시 기준)
- (11) 갑상선 질환으로 진단받아 치료 중인 자
- (12) Aspartate aminotransferase (AST) (glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)와 alanine aminotransferase (ALT) (glutamic pyruvic transaminase,

GPT)가 수행기관의 검사 정상범위의 3배 이상인 자

- (13) 임신 중이거나 3개월 이내에 임신 예정인 자
- (14) 심각한 정신 질환을 앓고 있는 자
- (15) 본 인체적용시험 기간 중에 다른 인체적용시험에 참여할 예정인 자
- (16) 기타 연구자가 본 시험에 부적절하다고 판단하는 사람
- (17) 무릎의 통증 완화를 목적으로 침, 물리치료 등 지속적인 치료를 요하는 환자.

2. 연구방법

Screening (첫 방문)에서 연구자가 대상자에게 본 연구의 목적과 내용에 대하여 설명하고 서면동의를 받은 후 인구학적 정보, 신체검사, 활력징후, 과거병력 및 동반질환, 선행/병용약물을 조사하였다. 이후 임상병리학적 검사, 방사선검사, VAS 설문지를 평가하고 선정/제외 기준을 만족하는 대상자는 screening 이후 2주 이내에 2번째 방문을 하도록 지도하였다.

본 연구의 무작위 배정표는 통계학자가 The R project for Statistical Computing에서 발생한 난수의 순열을 대상자 번호 1번부터 순차적으로 적용한 표이며, 2번째 방문에서 대상자들의 방문 순서대로 시험1군, 시험2군, 대조군에 무작위로 배정되게 하였다. 2번째 방문으로부터 4주 후 3번째 방문이 진행되었으며, 2번째 방문의 1일 후부터 3번째 방문 전일까지 시험식품을 복용하도록 하도록 안내하였고, 방문 당일 잔여시험식품 반납 및 순응도 평가 진행 후 다음 시험식품을 교부하였다. 2번째 방문으로부터 8주, 12주 후 4번째 방문, 5번째 방문을 진행하였으며, 진행방법은 3번째 방문과 동일하였다. 5번째 방문은 마지막 방문이라 시험식품을 교부하지 않았다.

매 방문마다 활력징후를 측정하고, 병용약물의 변화, 이상반응 여부를 조사하였다. Screening과 5번째 방문에서 신장과 체중을 측정하였다. Screening, 2, 5번째 방문에서 임상병리학적 검사를 진행하고 임신 가능성이 있는 대상자는 매 방문마다 임신검사를 시행하였으나 screening 이후 14일 이내 2번째 방문을 진행하는 경우 screening의 임상병리학적 검사 결과를 2번째 방문에

사용하는 것으로 하였다. 정확한 임상병리학적 검사를 위해 12시간 공복 상태에서 채혈을 시행하였고 iNOS와 COX-2는 원내 측정기구의 부재로 이원의료재단에 의뢰하여 검사를 진행하였다. 퇴행성 슬관절염 증상을 측정하기 위해 매 방문마다 VAS 통증 점수 측정을 하였으며, 2, 3, 4, 5번째 방문에서 K-WOMAC을 검사하였다.

시험1군과 2군, 대조군에 배부된 시험식품과 대조식품은 (주)콜마비엔에이치(세종, 한국)에서 제조하였으며, 2번째 방문으로부터 방문일을 제외하고 12주 동안 매일 1일 2회, 1회 3정씩 복용하도록 하였다. 시험1군은 1정(1,200 mg)당 초피나무잎 추출물 80 mg (6.7%), 포도씨유 1,008.4 mg (84%), 대두레시틴 27.6 mg (2.3%), 밀납 84 mg (7%)으로 구성되었고, 시험2군은 1정당 초피나무잎 추출물 160 mg (13.3%), 포도씨유 928.4 mg (77.4%), 대두레시틴 27.6 mg (2.3%), 밀납 84 mg (7%)으로 구성되었다. 대조군은 1정당 포도씨유 1,017.6 mg (84.8%), 대두레시틴 27.6 mg (2.3%), 밀납 85.2 mg (7.1%), 카카오색소 12 mg (1%), 치자황색소 43.2 mg (3.6%), 치자청색소 14.4 mg (1.2%)으로 구성되었다.

3. 평가변수

초피나무잎 추출물의 퇴행성 슬관절염 증상 개선에 대한 유효성 평가를 위해 사용된 1차 유효성 평가변수는 시험식품 또는 대조식품 섭취 4, 8, 12주 후 슬관절 통증 정도(VAS) 변화량이며, 2차 유효성 평가변수로는 시험식품 또는 대조식품 섭취 4, 8, 12주 후 K-WOMAC 변화량, 시험식품 또는 대조식품 섭취 12주 후 iNOS, COX-2를 확인하였다. 보조적 유효성 평가변수로 인체적용시험 순응도를 확인하였다. 인구학적 평가 변수로는 연령, 신장, 체중, 성별, 임신 여부와 같은 인구학적 자료와 과거병력, 선행/병용약물을 확인하였고, 안전성 평가변수로는 이상반응과 활력징후 그리고 임신반응 검사, 생화학적 검사, 일반혈액 검사, 소변 검사를 포함한 임상병리학적 검사를 확인하였다.

4. 자료분석 및 통계방법

본 인체적용시험의 대상자로부터 얻어진 자료는 크게 intention-to-treat (ITT)군, per-protocol (PP)군, safety

군으로 나뉘었다.

1) ITT군의 대상

본 인체적용시험에 무작위 배정을 받은 모든 대상자 집단을 ITT 분석으로 정의하였다.

2) PP군의 대상

ITT 분석 대상자 중 무작위 배정 이후 인체적용시험용 식품을 한 번도 섭취하지 않았거나 인체적용시험용 식품 섭취 후 1차 유효성 평가변수에 대해 한 번도 평가가 이루어지지 못한 대상자를 제외한 집단 중에서 인체적용시험을 종료하고, 중대한 위반사항(선정/제외기준 위반, 순응도 위반 등)이 없는 대상자 집단을 의미한다. 아래 PP 분석 제외기준에 해당하는 경우에는 시험이 종료된 경우에도 결과 분석 시 PP 분석에서 제외하였다.

- (1) 유효성 평가 중 주평가지표의 측정이 누락된 경우
- (2) 대상자 등록 시 선정/제외기준에 위반된 경우
- (3) 병용금지약물 복용: 인체적용시험기간 담당 연구자의 지시 없이 연구결과에 영향을 미칠 수 있는 의약품, 식품 등을 받은 경우
- (4) 시험식품의 복용 순응도가 80% 미만인 자

3) Safety군의 대상

무작위 배정 후 인체적용시험용 식품을 한 번이라도 섭취하고 안전성 관련 follow-up이 이루어진 대상자 집단을 의미한다.

4) 결측치 처리

유효성 평가변수에 대해 어떤 시점에서 결측치가 발생하거나 인체적용시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하여 결측치가 발생한 경우 결측치 보정을 위해 last observation carried forward (LOCF) 방법을 적용하고, LOCF 방법 적용이 불가능한 경우는 결측치 보정 없이 원 자료를 이용하여 분석하였다. LOCF 적용 시 결측 직전 값이 baseline인 경우 대체하지 않았다.

본 연구는 ITT군과 PP군 모두에서 유효성 분석을 실시하였다. 두 군 간의 평가는 시험1군-대조군, 시험2군-대조군 그룹 간의 평균 변화량의 차이를 95% 신뢰구간을 이용한 양측검정, 즉 유의 수준 0.05 검정으로 하였

다. 유효성 평가지표에 대한 분석 시 본 인체적용시험에서 관찰된 모든 점수들은 baseline 대비 4, 8, 12주에서의 변화량에 대하여 기술통계량(평균, 표준편차, 최솟값, 최댓값)을 제시하고 자료의 정규분포 여부를 검정하여 정규분포인 경우 independent t-test, 비정규분포인 경우 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 두 군 간 비교 검정을 하였다. 군 내 비교를 위해서는 정규분포 여부를 검정하여 정규분포인 경우 paired t-test, 비정규분포인 경우 Wilcoxon's signed rank test를 이용하여 분석하였다.

5) 인구학적 변수에 대한 분석 방법

(1) 인구학적 특성

인구학적 결과치에 대해 시험군과 대조군 간 통계학적 차이가 있는지 검정하였다. 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최솟값 및 최댓값 등을 구하여 independent t-test로 군 간 비교를 실시하고, 군 내 비교는 paired t-test를 실시하였다. 범주형 자료는 군 간 비교를 위해 군 간 빈도수를 구하여 카이제곱 검정(chi-square test) 혹은 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)(셀 기대빈도가 5 미만인 셀이 25% 넘을 경우)을 이용하여 분석하였다.

(2) 과거병력

인체적용시험용 식품 섭취 전의 동반질환 및 병력, 수술력은 각 군 간 과거병력 유무에 대한 비율을 계산하고 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 유의확률 값을 제시하였다.

(3) 선행/병용약물

조사된 모든 선행/병용약물은 각 군 간 선행/병용약물 유무에 대한 비율을 계산하고 chi-square test 혹은 Fisher's Exact test를 이용하여 유의확률 값을 제시하였다.

6) 유효성 평가 변수에 대한 분석 방법

유효성 평가지표에 대한 분석 시 본 연구에서 관찰된 모든 점수들은 baseline, 4, 8, 12주 측정치, 변화량에 대하여 기술통계량(평균, 표준편차, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 정규성을 만족하면 independent t-test, 정규성을 만족하지 않으면 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 두 군 간 비교 검정한다. 군 내 비교를 위해서는 정규분포 여부를 검정하여 paired t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test를 이

용하여 분석하였다.

(1) 1차 유효성 평가 변수

① VAS 통증점수 변화량

VAS 통증점수 설문지를 이용하여 측정된 VAS 통증 점수가 baseline 대비 4, 8, 12주 시점의 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있는 경우 시험식품이 유효한 효과를 보인 것으로 평가하였다.

(2) 2차 유효성 평가 변수

① K-WOMAC 변화량

K-WOMAC 설문지를 이용하여 측정된 K-WOMAC의 하위항목인 통증, 관절의 뻣뻣함, 일상활동 수행의 어려움, 총점의 점수가 baseline 대비 4, 8, 12주 시점의 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있는 경우 시험식품이 유효한 효과를 보인 것으로 평가하였다.

② iNOS 변화량

iNOS가 baseline 대비 12주 시점의 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있는 경우 시험식품이 유효한 효과를 보인 것으로 평가하였다.

③ COX-2 변화량

COX-2가 baseline 대비 12주 시점의 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있는 경우 시험식품이 유효한 효과를 보인 것으로 평가하였다.

(3) 보조 유효성 평가 변수

① 시험식품의 섭취 순응도

시험/대조식품의 섭취 순응도를 계산하고 각 시점에서 섭취 순응도의 평균, 표준편차를 제시하였다. 또한 시험군과 대조군 간 비교는 independent t-test를 이용하여 분석하였다. 단, 정규성에 위배되는 경우 independent t-test 대신 비모수검정법인 Wilcoxon's rank sum test를 실시하였다.

7) 안전성 평가 변수에 대한 분석 방법

(1) 이상반응

연구기간 발생한 이상반응은 Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0으로 분류하였고, 이상반응의 증상정도와 시험약품의 관련성을 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다.

(2) 임상병리학적 검사

각 임상병리학적 검사 결과치가 식품 섭취 전(screening) 대비 시험식품 섭취 종료(방문 5) 후 변화가 있는지 제시

한 다음 군 간 변화량 차이 여부를 independent t-test 혹은 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 분석하고, 군 내 변화량 차이 여부를 paired t-test 혹은 Wilcoxon's signed rank test를 이용하여 분석하였다.

(3) 활력징후

방문별 활력징후 결과치를 baseline 대비 시험식품 섭취 종료 후 변화가 있는지 제시한 다음 군 간 변화량 차이 여부를 independent t-test 혹은 Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 분석하고, 군 내 변화량 차이 여부를 paired t-test 혹은 Wilcoxon's signed rank test를 이용하여 분석하였다.

결과»»»»

본 연구에서는 총 113명의 대상자가 인체적용시험의 동의서에 서면 동의하여 screening 번호를 부여받아 선별검사를 받았다. 이후 11명이 screening에서 선정/제외 기준 결과 부적합 판정을 받아 대상자에서 제외되었고 최종적으로 102명의 대상자가 본 인체적용시험에 등록되어 인체적용시험용 식품을 섭취하였다. 시험1군, 시험2군, 대조군에 각각 34명이 무작위 배정되어 12주간 시험식품을 섭취하였으며, 12주 동안 시험1군 5명, 시험2군 10명, 대조군 9명이 본 제외기준을 위반하여 대상자에서 제외되었다. 결과적으로 시험1군 29명, 시험2군 24명, 대조군 25명, 총 78명이 인체적용시험을 완료하였다(Fig. 1).

1. 인구학적 조사

대상자의 인구학적 정보에 대한 분석 결과를 보면 대상자의 평균 연령, 신장, 체중, 성별 모두 각 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 각 군별로 병력 및 동반 질환 유무를 살펴보면 시험1군 12명(35.29%) 중 18건, 시험2군 10명(29.41%) 중 14건, 대조군 13명(38.24%) 중 17건이었다. 시험1군, 2군 각각 대조군과의 약물사용 여부에 대한 chi-square test 결과, 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Tables I-III).

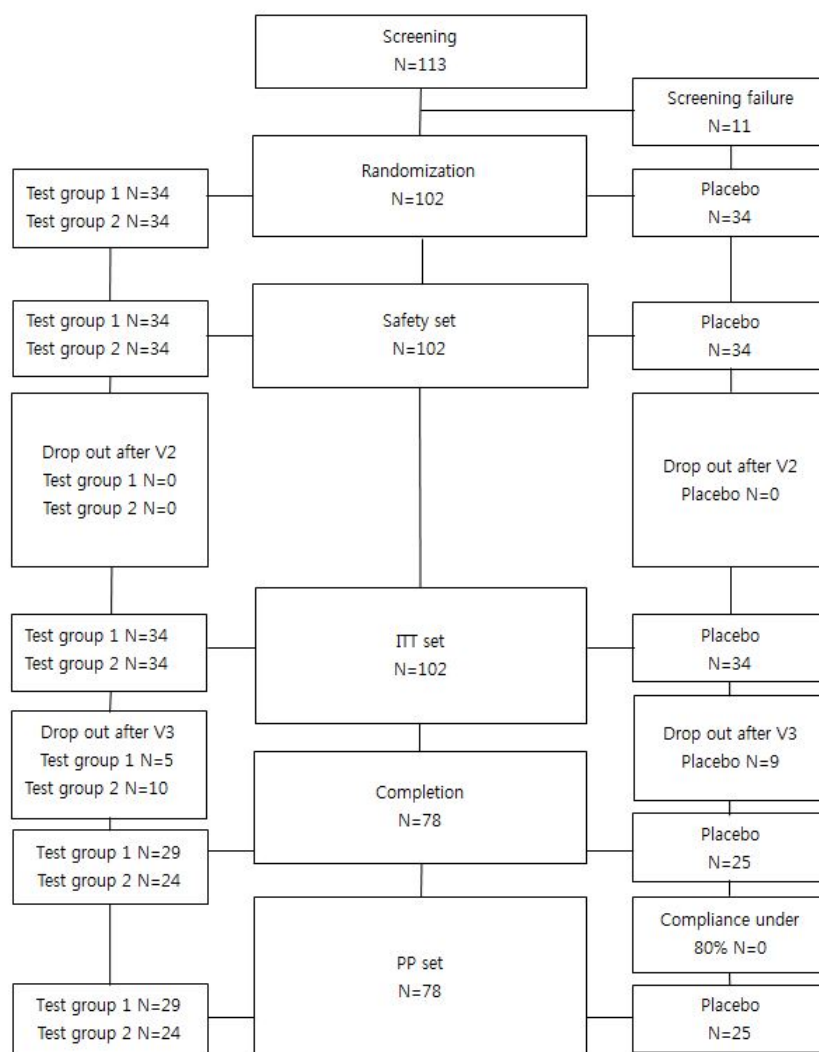


Fig. 1. Participation status of clinical trial. V2: visit 2, V3: visit 3, ITT: intention-to-treat, PP: per-protocol.

Table I. Demographic Characteristics (Test Group 1, 2, ITT Set)

Variables		Test group 1 (N=34)		Test group 2 (N=34)		Placebo group (N=34)		p-value (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
		Mean (SD)	Min, Max	Mean (SD)	Min, Max	Mean (SD)	Min, Max		
Age	Visit 1	59.0 (±6.305)	46, 67	57.3 (±5.296)	46, 67	59.7 (±5.982)	46, 67	0.637*	0.087*
Height	Visit 1	155.4 (±5.168)	141.7, 162.8	158.4 (±3.761)	147.9, 171.8	156.6 (±7.022)	142.4, 175.0	0.422*	0.286*
Weight	Visit 1	59.3 (±6.082)	46.8, 74.3	62.5 (±8.552)	50.6, 89.0	60.2 (±10.383)	39.9, 89.4	0.682*	0.312*
Sex	Male	1		3		2		0.555 [†]	0.642 [†]
	Female	33		31		32			

ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

*Independent t-test, [†]Chi square test or Fisher's exact test.

Table II Medical History (Test Group 1, 2, ITT Set)

Variables	Test group 1 (N=34)	Test group 2 (N=34)	Placebo group (N=34)	p-value* (test group 1 vs placebo group)	p-value* (test group 2 vs placebo group)
Yes	12 (35.29)	10 (29.41)	13 (38.24)	0.801	0.442
No	22 (64.71)	24 (70.59)	21 (61.76)		

Values are presented as number (%).

ITT: intention-to-treat.

*Chi square test or Fisher's exact test.

Table III Taken Medication (Test Group 1, 2, ITT Set)

Variables	Test group 1 (N=34)	Test group 2 (N=34)	Placebo group (N=34)	p-value* (test group 1 vs placebo group)	p-value* (test group 2 vs Placebo Group)
Yes	12 (35.29)	10 (29.41)	15 (44.12)	0.457	0.209
No	22 (64.71)	24 (70.59)	19 (55.88)		

Values are presented as number (%).

ITT: intention-to-treat.

*Chi square test or Fisher's exact test.

2. 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가

(1) VAS 통증점수 변화량

ITT set에서 시험1군과 대조군, 시험2군과 대조군 비교 결과, 모두 기저점 대비 4, 8, 12주 변화량에서 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

하지만 각각의 경우에는 모든 군이 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 VAS 통증점수가 유의적으로 감소하였다(시험1군 기저점 대비 3번째 방문 $p=0.002$, 기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$; 시험2군 기저점 대비 3번째 방문 $p=0.003$, 기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$; 대조군 기저점 대비 3번째 방문 $p=0.003$, 기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$)(Tables IV, V).

PP set에서 기저점 대비 4, 8, 12주 변화량의 시험1군과 대조군 간 비교 결과, 기저점 대비 3번째 방문의 변화량이 시험1군이 대조군보다 유의적으로 감소하였으며($p=0.048$), 기저점 대비 4번째 방문의 변화량이 시험1군이 대조군보다 유의적으로 감소하였다($p=0.035$). 또한 기저점 대비 5번째 방문의 변화량이 시험1군이 대조

군보다 유의적으로 감소하여($p=0.046$) 시험1군과 대조군 간의 비교에서 기저점 대비 모든 시점의 변화량에서 유의한 차이가 나타났다.

기저점 대비 4, 8, 12주 변화량의 시험2군과 대조군 간 비교 결과, 기저점 대비 3번째 방문의 변화량이 시험2군이 대조군보다 유의적으로 감소하였으며($p=0.025$), 기저점 대비 4번째 방문의 변화량이 시험2군이 대조군보다 유의적으로 감소하였다($p=0.037$). 또한 기저점 대비 5번째 방문의 변화량이 시험2군이 대조군보다 유의적으로 감소하여($p=0.004$) 시험2군과 대조군 간의 비교에서 기저점 대비 모든 시점의 변화량에서 유의한 차이가 나타났다. 그리고 5번째 방문에서 시험2군이 대조군보다 유의적으로 감소하였다($p=0.015$)(Tables VI, VII).

각각의 경우에는 기저점 대비 시험1군과 시험2군은 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 VAS 통증점수가 유의적으로 감소하였다(시험1군 기저점 대비 3번째 방문 $p=0.001$, 기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$; 시험2군 기저점 대비 3번째 방문 $p=0.001$, 기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$). 대조군은 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 VAS 통증점수가 유의적으로 감소하였다(기

Table IV. VAS Score Variance (Test Group 1, ITT Set)

Variables	Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	34	50.53 (±10.225)	32, 70	34	48.62 (±10.231)	32, 70	0.444	0.432
Visit 3	33	42.55 (±15.790)	14, 86	32	41.75 (±13.445)	10, 65	0.828	0.694
Change from baseline	33	-8.33 (±14.510)	-40, 27	32	-7.34 (±13.116)	-40, 11	0.774	0.379
p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.002**			0.003**			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.003**			0.009**			
Visit 2	34	50.53 (±10.225)	32, 70	34	48.62 (±10.231)	32, 70	0.444	0.432
Visit 4	33	37.45 (±17.657)	5, 71	32	34.69 (±15.928)	2, 72	0.510	0.499
Change from baseline	33	-13.42 (±19.375)	-54, 31	32	-14.41 (±16.756)	-46, 12	0.828	0.885
p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.001**			0.000***			
Visit 2	34	50.53 (±10.225)	32, 70	34	48.62 (±10.231)	32, 70	0.444	0.432
Visit 5	33	33.45 (±19.499)	4, 71	32	30.53 (±14.231)	6, 65	0.492	0.533
Change from baseline	33	-17.42 (±20.512)	-59, 31	32	-18.56 (±14.276)	-46, 8	0.797	0.958
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

VAS: visual analogue scale, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table V. VAS Score Variance (Test Group 2, ITT Set)

Variables	Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	34	49.47 (±14.357)	30, 97	34	48.62 (±10.231)	32, 70	0.779	0.868
Visit 3	26	39.62 (±15.791)	7, 69	32	41.75 (±13.445)	10, 65	0.580	0.467
Change from baseline	26	-10.08 (±15.370)	-52, 19	32	-7.34 (±13.116)	-40, 11	0.486	0.244
p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.003**			0.003**			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.004**			0.009**			
Visit 2	34	49.47 (±14.357)	30, 97	34	48.62 (±10.231)	32, 70	0.779	0.868
Visit 4	26	32.65 (±17.718)	0, 57	32	34.69 (±15.928)	2, 72	0.647	0.802
Change from baseline	26	-17.04 (±18.366)	-82, 13	32	-14.41 (±16.756)	-46, 12	0.571	0.656
p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.000***			
Visit 2	34	49.47 (±14.357)	30, 97	34	48.62 (±10.231)	32, 70	0.779	0.868
Visit 5	26	23.77 (±16.241)	0, 55	32	30.53 (±14.231)	6, 65	0.097	0.127
Change from baseline	26	-25.92 (±20.678)	-97, 8	32	-18.56 (±14.276)	-46, 8	0.115	0.197
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

VAS: visual analogue scale, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table VI. VAS Score Variance (Test Group 1, PP Set)

Variables	Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	29	51.62 (±10.199)	32, 70	25	47.04 (±10.101)	32, 69	0.104	0.089
Visit 3	29	41.52 (±15.693)	14, 86	25	43.52 (±11.281)	16, 64	0.598	0.306
Change from baseline	29	-10.10 (±13.865)	-40, 27	25	-3.52 (±9.134)	-29, 11	0.048*	0.019*
p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.001**			0.066			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.001**			0.115			
Visit 2	29	51.62 (±10.199)	32, 70	25	47.04 (±10.101)	32, 69	0.104	0.089
Visit 4	29	33.93 (±15.533)	5, 62	25	38.32 (±15.334)	2, 72	0.302	0.327
Change from baseline	29	-17.69 (±16.240)	-54, 7	25	-8.72 (±13.840)	-43, 12	0.035*	0.038*
p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.004**			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.005**			
Visit 2	29	51.62 (±10.199)	32, 70	25	47.04 (±10.101)	32, 69	0.104	0.089
Visit 5	29	29.38 (±16.843)	4, 58	25	33.00 (±14.242)	6, 65	0.402	0.466
Change from baseline	29	-22.24 (±16.515)	-59, 5	25	-14.04 (±12.195)	-37, 8	0.046*	0.038*
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

VAS: visual analogue scale, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table VII. VAS Score Variance (Test Group 2, PP Set)

Variables	Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	24	50.38 (±14.800)	30, 97	25	47.04 (±10.101)	32, 69	0.360	0.610
Visit 3	24	38.71 (±16.007)	7, 69	25	43.52 (±11.281)	16, 64	0.228	0.207
Change from baseline	24	-11.67 (±14.622)	-52, 13	25	-3.52 (±9.134)	-29, 11	0.025*	0.013*
p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.001**			0.066			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.001**			0.115			
Visit 2	24	50.38 (±14.800)	30, 97	25	47.04 (±10.101)	32, 69	0.360	0.610
Visit 4	24	31.79 (±18.175)	0, 57	25	38.32 (±15.334)	2, 72	0.180	0.262
Change from baseline	24	-18.58 (±18.182)	-82, 13	25	-8.72 (±13.840)	-43, 12	0.037*	0.024*
p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.004**			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.005**			
Visit 2	24	50.38 (±14.800)	30, 97	25	47.04 (±10.101)	32, 69	0.360	0.610
Visit 5	24	22.17 (±15.846)	0, 55	25	33.00 (±14.242)	6, 65	0.015*	0.020*
Change from baseline	24	-28.21 (±19.755)	-97, -6	25	-14.04 (±12.195)	-37, 8	0.004**	0.005**
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

VAS: visual analogue scale, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table VIII K-WOMAC Variance (Test Group 1, ITT Set)

Variables		Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Pain	Visit 2	34	7.82 (±3.433)	2, 15	34	7.38 (±2.437)	2, 12	0.543	0.648
	Visit 3	33	6.48 (±3.809)	0, 13	32	6.53 (±3.689)	0, 13	0.960	0.963
	Change from baseline	33	-1.27 (±2.820)	-7, 3	32	-0.81 (±3.947)	-11, 5	0.590	0.387
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.014*			0.253			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.034*			0.387			
	Visit 2	34	7.82 (±3.433)	2, 15	34	7.38 (±2.437)	2, 12	0.543	0.648
	Visit 4	33	6.03 (±3.661)	0, 12	32	4.47 (±2.652)	1, 12	0.054	0.073
	Change from baseline	33	-1.73 (±3.384)	-7, 7	32	-2.88 (±2.915)	-9, 5	0.148	0.152
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.006**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.008**			0.000***			
	Visit 2	34	7.82 (±3.433)	2, 15	34	7.38 (±2.437)	2, 12	0.543	0.648
	Visit 5	33	4.94 (±3.766)	0, 12	32	4.50 (±2.640)	0, 10	0.587	0.905
	Change from baseline	33	-2.82 (±3.592)	-9, 7	32	-2.84 (±3.153)	-10, 5	0.976	0.863
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
Stiffness	Visit 2	34	3.56 (±1.691)	1, 8	34	3.32 (±1.296)	1, 6	0.522	0.573
	Visit 3	33	3.12 (±1.728)	0, 6	32	2.66 (±1.335)	1, 5	0.230	0.521
	Change from baseline	33	-0.39 (±1.749)	-4, 3	32	-0.63 (±1.581)	-4, 3	0.579	0.513
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.205			0.033*			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.194			0.032*			
	Visit 2	34	3.56 (±1.691)	1, 8	34	3.32 (±1.296)	1, 6	0.522	0.573
	Visit 4	33	2.88 (±1.654)	0, 6	32	1.91 (±1.201)	0, 5	0.009**	0.015*
	Change from baseline	33	-0.64 (±1.617)	-3, 3	32	-1.38 (±1.338)	-4, 1	0.049*	0.063
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.031*			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.031*			0.000***			
	Visit 2	34	3.56 (±1.691)	1, 8	34	3.32 (±1.296)	1, 6	0.522	0.573
	Visit 5	33	2.36 (±1.800)	0, 6	32	1.94 (±1.390)	0, 5	0.290	0.418
	Change from baseline	33	-1.15 (±1.839)	-4, 3	32	-1.34 (±1.359)	-4, 2	0.634	0.758
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.001**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.002**			0.000***			
Function	Visit 2	34	27.79 (±11.918)	5, 50	34	27.82 (±10.146)	7, 43	0.991	0.893
	Visit 3	33	24.73 (±12.716)	3, 48	32	23.53 (±9.735)	5, 40	0.672	0.665
	Change from baseline	33	-2.85 (±10.929)	-26, 20	32	-3.97 (±10.338)	-28, 15	0.673	0.758
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.144			0.038*			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.213			0.080			
	Visit 2	34	27.79 (±11.918)	5, 50	34	27.82 (±10.146)	7, 43	0.991	0.893
	Visit 4	33	21.73 (±12.112)	4, 43	32	16.09 (±9.423)	3, 38	0.041*	0.081
	Change from baseline	33	-5.85 (±12.553)	-34, 23	32	-11.41 (±10.463)	-34, 6	0.057	0.089
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.012*			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.011*			0.000***			
	Visit 2	34	27.79 (±11.918)	5, 50	34	27.82 (±10.146)	7, 43	0.991	0.893
	Visit 5	33	18.76 (±12.696)	1, 40	32	15.94 (±9.967)	3, 37	0.322	0.446
	Change from baseline	33	-8.82 (±13.092)	-33, 23	32	-11.56 (±10.210)	-34, 10	0.351	0.404
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.001**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.001**			0.000***			

Table VIII Continued

Variables		Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Total	Visit 2	34	39.18 (±16.312)	11, 72	34	38.53 (±12.969)	10, 59	0.857	0.956
	Visit 3	33	34.33 (±17.512)	6, 64	32	32.72 (±14.035)	7, 55	0.684	0.649
	Change from baseline	33	-4.52 (±14.629)	-36, 24	32	-5.41 (±14.547)	-41, 20	0.806	0.896
	p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.086			0.044*			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.142			0.112			
	Visit 2	34	39.18 (±16.312)	11, 72	34	38.53 (±12.969)	10, 59	0.857	0.956
	Visit 4	33	30.64 (±16.843)	5, 59	32	22.47 (±12.326)	6, 55	0.030*	0.055
	Change from baseline	33	-8.21 (±16.680)	-44, 32	32	-15.66 (±13.249)	-42, 6	0.051	0.072
	p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.008**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.009**			0.000***			
	Visit 2	34	39.18 (±16.312)	11, 72	34	38.53 (±12.969)	10, 59	0.857	0.956
	Visit 5	33	26.06 (±17.759)	1, 57	32	22.38 (±12.896)	6, 50	0.341	0.555
	Change from baseline	33	-12.79 (±17.765)	-45, 32	32	-15.75 (±13.078)	-42, 8	0.448	0.568
	p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

K-WOMAC: Korean-Western Ontario and McMaster Universities, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

저점 대비 4번째 방문 p=0.004, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001).

2) 2차 유효성 평가

(1) K-WOMAC 변화량

① ITT set

ITT set에서 기저점 대비 4, 8, 12주 변화량의 시험1군과 대조군 간 비교 결과, 관절의 뻣뻣함 점수의 4번째 방문에서 시험1군과 대조군의 유의한 차이가 나타났으며(p=0.009), 기저점 대비 4번째 방문의 변화량에서 시험1군과 대조군에서 유의한 차이가 나타나지 않았다(p=0.063, 정규분포하지 않으므로 Wilcoxon rank sum test 수행). 또한, 일상생활 수행의 어려움 점수의 4번째 방문에서 시험1군과 대조군의 유의한 차이가 나타났으며(p=0.041, 정규분포함으로 independent t-test 수행), 총점의 4번째 방문에서 시험1군과 대조군의 유의한 차이가 나타났다(p=0.030, 정규분포함으로 independent t-test 수행)(Table VIII).

기저점 대비 4, 8, 12주 변화량의 시험2군과 대조군 간 비교 결과, 통증 점수의 3번째 방문에서 시험2군과

대조군의 유의한 차이가 나타났으며(p=0.026), 5번째 방문에서 시험2군과 대조군의 유의한 차이가 나타났다(p=0.033)(Table IX).

각각의 군 내 결과에서는 시험1군은 통증 점수에서 시험1군은 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였으며(기저점 대비 3번째 방문 p=0.014, 기저점 대비 4번째 방문 p=0.006, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001), 관절의 뻣뻣함 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 4번째 방문 p=0.031, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001). 또한 일상활동 수행의 어려움 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였고(기저점 대비 4번째 방문 p=0.012, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001), 총점에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 4번째 방문 p=0.008, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001).

Table IX. K-WOMAC Variance (Test Group 2, ITT Set)

Variables		Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Pain	Visit 2	34	6.94 (±3.498)	2, 18	34	7.38 (±2.437)	2, 12	0.548	0.441
	Visit 3	26	4.58 (±2.817)	1, 12	32	6.53 (±3.689)	0, 13	0.026*	0.045*
	Change from baseline	26	-2.42 (±3.711)	-12, 4	32	-0.81 (±3.947)	-11, 5	0.118	0.096
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.003**			0.253			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.005**			0.387			
	Visit 2	34	6.94 (±3.498)	2, 18	34	7.38 (±2.437)	2, 12	0.548	0.441
	Visit 4	26	4.85 (±3.437)	0, 10	32	4.47 (±2.652)	1, 12	0.639	0.671
	Change from baseline	26	-2.15 (±3.997)	-11, 6	32	-2.88 (±2.915)	-9, 5	0.431	0.214
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.011*			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.007**			0.000***			
	Visit 2	34	6.94 (±3.498)	2, 18	34	7.38 (±2.437)	2, 12	0.548	0.441
	Visit 5	26	3.00 (±2.530)	0, 11	32	4.50 (±2.640)	0, 10	0.033*	0.022*
	Change from baseline	26	-4.00 (±4.382)	-18, 7	32	-2.84 (±3.153)	-10, 5	0.248	0.162
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
Stiffness	Visit 2	34	3.65 (±1.739)	0, 7	34	3.32 (±1.296)	1, 6	0.388	0.333
	Visit 3	26	2.38 (±1.235)	0, 4	32	2.66 (±1.335)	1, 5	0.429	0.553
	Change from baseline	26	-0.77 (±1.505)	-5, 2	32	-0.63 (±1.581)	-4, 3	0.725	0.981
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.015*			0.033*			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.017*			0.032*			
	Visit 2	34	3.65 (±1.739)	0, 7	34	3.32 (±1.296)	1, 6	0.388	0.333
	Visit 4	26	2.04 (±1.399)	0, 4	32	1.91 (±1.201)	0, 5	0.700	0.643
	Change from baseline	26	-1.12 (±1.904)	-7, 3	32	-1.38 (±1.338)	-4, 1	0.545	0.353
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.006**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.006**			0.000***			
	Visit 2	34	3.65 (±1.739)	0, 7	34	3.32 (±1.296)	1, 6	0.388	0.333
	Visit 5	26	1.65 (±1.198)	0, 4	32	1.94 (±1.390)	0, 5	0.415	0.482
	Change from baseline	26	-1.50 (±1.726)	-7, 1	32	-1.34 (±1.359)	-4, 2	0.701	0.898
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
Function	Visit 2	34	26.97 (±11.556)	6, 62	34	27.82 (±10.146)	7, 43	0.747	0.564
	Visit 3	26	18.50 (±9.981)	2, 38	32	23.53 (±9.735)	5, 40	0.058	0.067
	Change from baseline	26	-7.12 (±10.660)	-43, 6	32	-3.97 (±10.338)	-28, 15	0.260	0.188
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.002**			0.038*			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.001**			0.080			
	Visit 2	34	26.97 (±11.556)	6, 62	34	27.82 (±10.146)	7, 43	0.747	0.564
	Visit 4	26	17.12 (±11.864)	2, 45	32	16.09 (±9.423)	3, 38	0.716	0.950
	Change from baseline	26	-8.50 (±13.869)	-52, 6	32	-11.41 (±10.463)	-34, 6	0.367	0.139
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.004**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.008**			0.000***			
	Visit 2	34	26.97 (±11.556)	6, 62	34	27.82 (±10.146)	7, 43	0.747	0.564
	Visit 5	26	13.00 (±9.521)	0, 35	32	15.94 (±9.967)	3, 37	0.260	0.313
	Change from baseline	26	-12.62 (±14.571)	-62, 3	32	-11.56 (±10.210)	-34, 10	0.748	0.713
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

Table IX. Continued

Variables		Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Total	Visit 2	34	37.56 (±15.605)	8, 87	34	38.53 (±12.969)	10, 59	0.781	0.606
	Visit 3	26	25.46 (±13.402)	4, 49	32	32.72 (±14.035)	7, 55	0.051	0.057
	Change from baseline	26	-10.31 (±15.038)	-60, 9	32	-5.41 (±14.547)	-41, 20	0.214	0.184
	p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.002**			0.044*			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.001**			0.112			
	Visit 2	34	37.56 (±15.605)	8, 87	34	38.53 (±12.969)	10, 59	0.781	0.606
	Visit 4	26	24.00 (±16.082)	3, 58	32	22.47 (±12.326)	6, 55	0.683	0.981
	Change from baseline	26	-11.77 (±18.957)	-70, 11	32	-15.66 (±13.249)	-42, 6	0.363	0.125
	p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.004**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.003**			0.000***			
	Visit 2	34	37.56 (±15.605)	8, 87	34	38.53 (±12.969)	10, 59	0.781	0.606
	Visit 5	26	17.65 (±12.868)	0, 50	32	22.38 (±12.896)	6, 50	0.171	0.184
	Change from baseline	26	-18.12 (±19.790)	-87, 10	32	-15.75 (±13.078)	-42, 8	0.587	0.969
	p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

K-WOMAC: Korean-Western Ontario and McMaster Universities, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

시험2군은 통증 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였으며(기저점 대비 3번째 방문 p=0.003, 기저점 대비 4번째 방문 p=0.011, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001), 관절의 뻣뻣함 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 3번째 방문 p=0.015, 기저점 대비 4번째 방문 p=0.006, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001). 또한 일상활동 수행의 어려움 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였고(기저점 대비 3번째 방문 p=0.002, 기저점 대비 4번째 방문 p=0.004, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001), 총점에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 3번째 방문 p=0.002, 기저점 대비 4번째 방문 p=0.004, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001).

대조군은 통증점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였으며(기저점 대비 4번째 방문 p<0.001, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001), 관절의 뻣뻣함 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에

모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 3번째 방문 p=0.033, 기저점 대비 4번째 방문 p<0.001, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001). 또한, 일상활동 수행의 어려움 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였고(기저점 대비 3번째 방문 p=0.038 [정규분포함으로 paired t-test 수행], 기저점 대비 4번째 방문 p<0.001, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001), 총점에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 3번째 방문 p=0.044 [정규분포함으로 paired t-test 수행], 기저점 대비 4번째 방문 p<0.001, 기저점 대비 5번째 방문 p<0.001).

② PP set

PP set에서 기저점 대비 4, 8, 12주 변화량의 시험1군과 대조군간 비교 결과, 군 간 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table X).

기저점 대비 4, 8, 12주 변화량의 시험2군과 대조군간 비교 결과, 통증 점수의 3번째 방문에서 시험2군과 대조군의 유의한 차이가 나타났으며(p=0.003), 기저점 대비 3번째 방문의 변화량에서 시험2군과 대조군에서

Table X. K-WOMAC Variance (Test Group 1, PP Set)

Variables		Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Pain	Visit 2	29	7.76 (±3.419)	2, 15	25	7.40 (±2.582)	2, 12	0.670	0.733
	Visit 3	29	6.38 (±3.995)	0, 13	25	7.28 (±3.458)	1, 13	0.384	0.412
	Change from baseline	29	-1.38 (±2.871)	-7, 3	25	-0.12 (±3.456)	-10, 5	0.150	0.087
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.015*			0.864			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.031*			0.892			
	Visit 2	29	7.76 (±3.419)	2, 15	25	7.40 (±2.582)	2, 12	0.670	0.733
	Visit 4	29	5.48 (±3.542)	0, 12	25	4.56 (±2.551)	1, 12	0.284	0.350
	Change from baseline	29	-2.28 (±2.951)	-7, 3	25	-2.84 (±2.609)	-9, 2	0.463	0.458
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.001**			0.000***			
	Visit 2	29	7.76 (±3.419)	2, 15	25	7.40 (±2.582)	2, 12	0.670	0.733
	Visit 5	29	4.24 (±3.440)	0, 12	25	4.60 (±2.533)	0, 10	0.669	0.392
	Change from baseline	29	-3.52 (±2.959)	-9, 1	25	-2.80 (±2.944)	-10, 1	0.377	0.296
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
Stiffness	Visit 2	29	3.66 (±1.653)	1, 8	25	3.40 (±1.384)	1, 6	0.545	0.614
	Visit 3	29	3.10 (±1.760)	0, 6	25	2.96 (±1.306)	1, 5	0.739	0.784
	Change from baseline	29	-0.55 (±1.744)	-4, 3	25	-0.44 (±1.710)	-4, 3	0.814	0.833
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.100			0.210			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.094			0.190			
	Visit 2	29	3.66 (±1.653)	1, 8	25	3.40 (±1.384)	1, 6	0.545	0.614
	Visit 4	29	2.79 (±1.612)	0, 6	25	2.16 (±1.106)	0, 5	0.095	0.132
	Change from baseline	29	-0.86 (±1.481)	-3, 1	25	-1.24 (±1.422)	-4, 1	0.345	0.357
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.004**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.006**			0.001**			
	Visit 2	29	3.66 (±1.653)	1, 8	25	3.40 (±1.384)	1, 6	0.545	0.614
	Visit 5	29	2.21 (±1.740)	0, 6	25	2.20 (±1.354)	0, 5	0.987	0.838
	Change from baseline	29	-1.45 (±1.660)	-4, 2	25	-1.20 (±1.443)	-4, 2	0.563	0.519
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.001**			
Function	Visit 2	29	28.03 (±11.888)	5, 50	25	27.00 (±10.404)	7, 43	0.737	0.842
	Visit 3	29	25.28 (±13.403)	3, 48	25	25.00 (±9.592)	5, 40	0.930	0.761
	Change from baseline	29	-2.76 (±10.629)	-26, 20	25	-2.00 (±9.133)	-28, 15	0.781	0.670
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.173			0.284			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.194			0.446			
	Visit 2	29	28.03 (±11.888)	5, 50	25	27.00 (±10.404)	7, 43	0.737	0.842
	Visit 4	29	20.45 (±11.915)	4, 43	25	17.48 (±9.692)	4, 38	0.325	0.493
	Change from baseline	29	-7.59 (±11.092)	-34, 15	25	-9.52 (±9.301)	-33, 6	0.495	0.504
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.001**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.002**			0.000***			
	Visit 2	29	28.03 (±11.888)	5, 50	25	27.00 (±10.404)	7, 43	0.737	0.842
	Visit 5	29	17.07 (±12.171)	1, 40	25	17.28 (±10.398)	4, 37	0.946	0.855
	Change from baseline	29	-10.97 (±11.191)	-33, 13	25	-9.72 (±8.975)	-26, 10	0.657	0.862
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

Table X. Continued

Variables		Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Total	Visit 2	29	39.45 (±16.157)	11, 72	25	37.80 (±13.546)	10, 59	0.687	0.801
	Visit 3	29	34.76 (±18.541)	6, 64	25	35.24 (±13.633)	7, 55	0.913	0.986
	Change from baseline	29	-4.69 (±14.472)	-36, 24	25	-2.56 (±13.134)	-41, 20	0.576	0.537
	p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.092			0.340			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.124			0.581			
	Visit 2	29	39.45 (±16.157)	11, 72	25	37.80 (±13.546)	10, 59	0.687	0.801
	Visit 4	29	28.72 (±16.559)	5, 59	25	24.20 (±12.629)	6, 55	0.270	0.640
	Change from baseline	29	-10.72 (±14.454)	-44, 13	25	-13.60 (±11.913)	-42, 6	0.433	0.640
	p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.001**			0.000***			
	Visit 2	29	39.45 (±16.157)	11, 72	25	37.80 (±13.546)	10, 59	0.687	0.801
	Visit 5	29	23.52 (±16.923)	1, 57	25	24.08 (±13.360)	7, 50	0.894	0.709
	Change from baseline	29	-15.93 (±14.871)	-45, 11	25	-13.72 (±11.689)	-38, 8	0.551	0.677
	p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

K-WOMAC: Korean-Western Ontario and McMaster Universities, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

유의한 차이가 나타났고($p=0.015$), 5번째 방문에서 시험 2군과 대조군의 유의한 차이가 나타났다($p=0.026$). 또한 일상활동 수행의 어려움 점수의 3번째 방문에서 시험 2군과 대조군의 유의한 차이가 나타났으며($p=0.022$), 기저점 대비 3번째 방문의 변화량에서 시험 2군과 대조군의 유의한 차이가 나타나지 않았다($p=0.064$, 정규분포 하므로 independent t-test 수행). 마지막으로 총점의 3번째 방문에서 시험 2군과 대조군의 유의한 차이가 나타났으며($p=0.012$), 기저점 대비 3번째 방문의 변화량에서 시험 2군과 대조군의 유의한 차이가 나타났다($p=0.046$; Table XI).

각각의 군 내 결과에서는 시험 1군은 통증 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였으며(기저점 대비 3번째 방문 $p=0.015$, 기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$), 관절의 뻣뻣함 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 4번째 방문 $p=0.004$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$). 또한, 일상활동 수행의 어려움 점수에서 기저점 대비

시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였고(기저점 대비 4번째 방문 $p=0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$), 총점에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$).

시험 2군은 통증 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였으며(기저점 대비 3번째 방문 $p=0.002$, 기저점 대비 4번째 방문 $p=0.016$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$), 관절의 뻣뻣함 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 3번째 방문 $p=0.021$, 기저점 대비 4번째 방문 $p=0.008$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$). 또한, 일상활동 수행의 어려움 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로 감소하였고(기저점 대비 3번째 방문 $p=0.003$, 기저점 대비 4번째 방문 $p=0.008$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$), 총점에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 모든 시점의 점수가 유의적으로

Table XI. K-WOMAC Variance (Test Group 2, PP Set)

Variables		Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Pain	Visit 2	24	7.08 (±3.611)	2, 18	25	7.40 (±2.582)	2, 12	0.725	0.546
	Visit 3	24	4.42 (±2.842)	1, 12	25	7.28 (±3.458)	1, 13	0.003**	0.004**
	Change from baseline	24	-2.67 (±3.691)	-12, 4	25	-0.12 (±3.456)	-10, 5	0.015*	0.011*
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.002**			0.864			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.003**			0.892			
	Visit 2	24	7.08 (±3.611)	2, 18	25	7.40 (±2.582)	2, 12	0.725	0.546
	Visit 4	24	4.92 (±3.562)	0, 10	25	4.56 (±2.551)	1, 12	0.688	0.695
	Change from baseline	24	-2.17 (±4.072)	-11, 6	25	-2.84 (±2.609)	-9, 2	0.492	0.308
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.016*			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.010*			0.000***			
	Visit 2	24	7.08 (±3.611)	2, 18	25	7.40 (±2.582)	2, 12	0.725	0.546
	Visit 5	24	2.92 (±2.603)	0, 11	25	4.60 (±2.533)	0, 10	0.026*	0.014*
	Change from baseline	24	-4.17 (±4.440)	-18, 7	25	-2.80 (±2.944)	-10, 1	0.209	0.050
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
Stiffness	Visit 2	24	3.17 (±1.551)	0, 7	25	3.40 (±1.384)	1, 6	0.581	0.630
	Visit 3	24	2.38 (±1.209)	0, 4	25	2.96 (±1.306)	1, 5	0.111	0.148
	Change from baseline	24	-0.79 (±1.560)	-5, 2	25	-0.44 (±1.710)	-4, 3	0.456	0.548
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.021*			0.210			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.022*			0.190			
	Visit 2	24	3.17 (±1.551)	0, 7	25	3.40 (±1.384)	1, 6	0.581	0.630
	Visit 4	24	2.04 (±1.459)	0, 4	25	2.16 (±1.106)	0, 5	0.750	0.868
	Change from baseline	24	-1.13 (±1.895)	-7, 3	25	-1.24 (±1.422)	-4, 1	0.811	0.645
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.008**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.008**			0.001**			
	Visit 2	24	3.17 (±1.551)	0, 7	25	3.40 (±1.384)	1, 6	0.581	0.630
	Visit 5	24	1.63 (±1.245)	0, 4	25	2.20 (±1.354)	0, 5	0.129	0.151
	Change from baseline	24	-1.54 (±1.693)	-7, 1	25	-1.20 (±1.443)	-4, 2	0.450	0.765
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.001**			
Function	Visit 2	24	25.88 (±12.109)	6, 62	25	27.00 (±10.404)	7, 43	0.728	0.496
	Visit 3	24	18.42 (±9.930)	2, 38	25	25.00 (±9.592)	5, 40	0.022*	0.021*
	Change from baseline	24	-7.46 (±10.942)	-43, 6	25	-2.00 (±9.133)	-28, 15	0.064	0.042*
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 3)		0.003**			0.284			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.002***			0.446			
	Visit 2	24	25.88 (±12.109)	6, 62	25	27.00 (±10.404)	7, 43	0.728	0.496
	Visit 4	24	17.46 (±12.215)	2, 45	25	17.48 (±9.692)	4, 38	0.995	0.681
	Change from baseline	24	-8.42 (±14.120)	-52, 6	25	-9.52 (±9.301)	-33, 6	0.747	0.303
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 4)		0.008**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.011*			0.000***			
	Visit 2	24	25.88 (±12.109)	6, 62	25	27.00 (±10.404)	7, 43	0.728	0.469
	Visit 5	24	13.00 (±9.816)	0, 35	25	17.28 (±10.398)	4, 37	0.145	0.183
	Change from baseline	24	-12.88 (±14.842)	-62, 3	25	-9.72 (±8.975)	-26, 10	0.370	0.920
	p-value ⁺ (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

Table XI. Continued

Variables		Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
		n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Total	Visit 2	24	36.13 (±16.440)	8, 87	25	37.80 (±13.546)	10, 59	0.698	0.429
	Visit 3	24	25.21 (±13.361)	4, 49	25	35.24 (±13.633)	7, 55	0.012*	0.011*
	Change from baseline	24	-10.92 (±15.337)	-60, 9	25	-2.56 (±13.134)	-41, 20	0.046*	0.033*
	p-value [†] (visit 2 vs visit 3)		0.002**			0.340			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 3)		0.001***			0.581			
	Visit 2	24	36.13 (±16.440)	8, 87	25	37.80 (±13.546)	10, 59	0.698	0.429
	Visit 4	24	24.42 (±16.603)	3, 58	25	24.20 (±12.629)	6, 55	0.959	0.787
	Change from baseline	24	-11.71 (±19.227)	-70, 11	25	-13.60 (±11.913)	-42, 6	0.679	0.258
	p-value [†] (visit 2 vs visit 4)		0.007**			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 4)		0.005**			0.000***			
	Visit 2	24	36.13 (±16.440)	8, 87	25	37.80 (±13.546)	10, 59	0.698	0.429
	Visit 5	24	17.54 (±13.293)	0, 50	25	24.08 (±13.360)	7, 50	0.093	0.099
	Change from baseline	24	-18.58 (±20.045)	-87, 10	25	-13.72 (±11.689)	-38, 8	0.302	0.624
	p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
	p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

K-WOMAC: Korean-Western Ontario and McMaster Universities, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minimum, Max: maximum.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

감소하였다(기저점 대비 3번째 방문 $p=0.002$, 기저점 대비 4번째 방문 $p=0.007$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$).

대조군은 통증점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에서 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였으며(기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$), 관절의 뻣뻣함 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$). 또한, 일상활동 수행의 어려움 점수에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였고(기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$), 총점에서 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 3번째 방문을 제외한 4번째 방문, 5번째 방문 시점의 점수가 유의적으로 감소하였다(기저점 대비 4번째 방문 $p<0.001$, 기저점 대비 5번째 방문 $p<0.001$).

(2) iNOS 변화량

ITT set과 PP set 모두 시험1군과 시험2군을 대조군과

비교한 결과, iNOS의 변화량에는 유의한 차이가 없었다. 각각의 군 내 결과에서는 ITT set에서 시험1군($p<0.001$), 시험2군($p=0.002$), 대조군($p=0.005$) 각 군 모두 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 유의한 차이가 나타났다(Tables XII, XIII), PP set에서 시험1군($p<0.001$), 시험2군($p=0.002$), 대조군($p<0.001$) 각 군 모두 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 유의한 차이가 나타났다(Tables XIV, XV).

(3) COX-2 변화량

ITT set과 PP set 모두 시험1군과 시험2군을 대조군과 비교한 결과, COX-2의 변화량에는 유의한 차이가 없었다. 각각의 군 내 결과에서는 ITT set에서 시험1군($p<0.001$), 시험2군($p<0.001$), 대조군($p<0.001$) 각 군 모두 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 유의한 차이가 나타났다(Tables XVI, XVII), PP set에서도 시험1군($p<0.001$), 시험2군($p<0.001$), 대조군($p<0.001$) 각 군 모두 기저점 대비 시험식품 섭취 후에 유의한 차이가 나타났다(Tables XVIII, XIX).

Table XII. iNOS Variance (Test Group 1, ITT Set)

Variables	Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	32	3.91 (±2.977)	0.4, 11.5	32	3.24 (±2.390)	0, 9.9	0.329	0.537
Visit 5	29	7.37 (±5.037)	0, 21	25	6.07 (±4.518)	0, 17.5	0.326	0.306
Change from baseline	29	3.82 (±4.903)	-2.2, 17.4	25	2.85 (±4.587)	-7.2, 11.9	0.461	0.722
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.005**			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.007**			

iNOS: inducible nitric oxide synthase, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

†paired t-test, ‡Wilcoxon's signed rank test, §independent t-test, ||Wilcoxon's rank sum test.

Table XIII. iNOS Variance (Test Group 2, ITT Set)

Variables	Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	26	4.09 (±3.279)	0.4, 16.8	32	3.24 (±2.390)	0, 9.9	0.259	0.281
Visit 5	24	7.09 (±5.156)	0, 17.4	25	6.07 (±4.518)	0, 17.5	.464	.638
Change from baseline	24	3.53 (±4.824)	-5.1, 13.2	25	2.85 (±4.587)	-7.2, 11.9	0.616	0.734
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.002**			0.005**			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.002**			0.000***			

iNOS: inducible nitric oxide synthase, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

†paired t-test, ‡Wilcoxon's signed rank test, §independent t-test, ||Wilcoxon's rank sum test.

Table XIV. iNOS Variance (Test Group 1, PP Set)

Variables	Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	29	3.55 (±2.674)	0.4, 9.8	25	3.22 (±2.414)	0, 9.9	0.632	0.815
Visit 5	29	7.37 (±5.037)	0, 21	25	6.07 (±4.518)	0, 17.5	0.326	0.306
Change from baseline	29	3.82 (±4.903)	-2.2, 17.4	25	2.85 (±4.587)	-7.2, 11.9	0.461	0.722
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.007**			

iNOS: inducible nitric oxide synthase, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

†paired t-test, ‡Wilcoxon's signed rank test, §independent t-test, ||Wilcoxon's rank sum test.

Table XV. iNOS Variance (Test Group 2, PP Set)

Variables	Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	24	3.56 (±2.085)	0.4, 7.8	25	3.22 (±2.414)	0, 9.9	0.599	0.401
Visit 5	24	7.09 (±5.156)	0, 17.4	25	6.07 (±4.518)	0, 17.5	0.464	0.638
Change from baseline	24	3.53 (±4.824)	-5.1, 13.2	25	2.85 (±4.587)	-7.2, 11.9	0.616	0.734
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.002**			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.002**			0.007**			

iNOS: inducible nitric oxide synthase, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table XVI. COX-2 Variance (Test Group 1, ITT Set)

Variables	Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	32	3.37 (±3.554)	0, 10.7	32	2.75 (±3.277)	0, 13.7	0.474	0.446
Visit 5	29	8.41 (±5.383)	0, 20.6	25	8.39 (±6.070)	0, 20.8	0.993	0.842
Change from baseline	29	5.34 (±5.308)	-4, 15	25	5.73 (±5.477)	-4.2, 16.6	0.789	0.755
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

COX-2: cyclooxygenase-2, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table XVII. COX-2 Variance (Test Group 2, ITT set)

Variables	Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	26	3.44 (±2.686)	0, 8.9	32	2.75 (±3.277)	0, 13.7	0.397	0.150
Visit 5	24	9.18 (±5.803)	0.8, 21.4	25	8.39 (±6.070)	0, 20.8	0.646	0.603
Change from baseline	24	6.06 (±6.165)	-5.3, 18.9	25	5.73 (±5.477)	-4.2, 16.6	0.845	0.810
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

COX-2: cyclooxygenase-2, ITT: intention-to-treat, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

[†]paired t-test, [‡]Wilcoxon's signed rank test, [§]independent t-test, ^{||}Wilcoxon's rank sum test.

Table XVIII. COX-2 Variance (Test Group 1, PP Set)

Variables	Test group 1			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value (test group 1 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	29	3.07 (±3.301)	0, 10.7	25	2.66 (±3.316)	0, 13.7	0.652	0.532
Visit 5	29	8.41 (±5.383)	0, 20.6	25	8.39 (±6.070)	0, 20.8	0.993	0.842
Change from baseline	29	5.34 (±5.308)	-4, 15	25	5.73 (±5.477)	-4.2, 16.6	0.789	0.755
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

COX-2: cyclooxygenase-2, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

†paired t-test, ‡Wilcoxon's signed rank test, §independent t-test, ||Wilcoxon's rank sum test.

Table XIX. COX-2 Variance (Test Group 2, PP Set)

Variables	Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 2 vs placebo group)	p-value (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 2	24	3.12 (±2.501)	0, 8	25	2.66 (±3.316)	0, 13.7	0.589	0.239
Visit 5	24	9.18 (±5.803)	0.8, 21.4	25	8.39 (±6.070)	0, 20.8	0.646	0.603
Change from baseline	24	6.06 (±6.165)	-5.3, 18.9	25	5.73 (±5.477)	-4.2, 16.6	0.845	0.810
p-value [†] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			
p-value [‡] (visit 2 vs visit 5)		0.000***			0.000***			

COX-2: cyclooxygenase-2, PP: per-protocol, SD: standard deviation, Min: minium, Max: maximum.

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

†paired t-test, ‡Wilcoxon's signed rank test, §independent t-test, ||Wilcoxon's rank sum test.

3) 보조 유효성 평가

(1) 시험식품의 섭취 순응도

PP set에서 시험식품 섭취 4주, 8주, 12주 시점에서 반납된 시험식품으로 순응도를 계산하였으며 시험1군과 시험2군 모두 대조군과의 비교에서 순응도는 모두 평균 90% 이상으로 군간 유의한 차이가 없었다(Table XX).

3. 안전성 평가

안전성 분석의 대상이 되는 Safety set은 대상자 서면동의 후 시험식품을 한 번이라도 섭취한 대상자 102명을 대상으로 실시하였다.

1) 이상반응

시험식품 섭취 이후에 한 번 이상의 이상반응을 경험한 대상자는 10명(9.80%)에서 11건이었다. 시험1군에서 2명이 2건, 시험2군에서 4명이 4건, 대조군에서 4명이 5건으로 나타났다. 이상반응의 증상 정도, 결과 및 시험식품과의 관련성은 시험1군과 대조군 간 비교와 시험2군과 대조군 간 비교 모두에 유의한 차이가 없었다. 그리고 이상반응의 발생 유무는 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

시험1군의 증상 정도는 경증이 2건, 시험식품과의 인과관계는 ‘관련이 없다고 생각됨’이 1건, ‘명확히 관련 없음’이 1건이었다. 시험2군의 증상 정도는 경증이 3건,

Table XX. Compliance with Taking Clinical Trial Product (Test Group 1, 2, PP Set)

Variables	Test group 1			Test group 2			Placebo group			p-value [§] (test group 1 vs placebo group)	p-value [§] (test group 2 vs placebo group)
	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max	n	Mean (SD)	Min, Max		
Visit 3	29	95.83 (±5.482)	86.9, 108.3	24	94.55 (±4.830)	83.9, 103.0	25	94.58 (±8.265)	78.6, 106.6	0.522	0.988
Visit 4	29	92.75 (±7.353)	76.8, 109.3	24	92.58 (±6.929)	80.3, 104.2	25	96.04 (±8.014)	81.0, 110.7	0.122	0.113
Visit 5	29	94.21 (±6.992)	78.7, 109.3	24	95.45 (±7.359)	80.5, 111.1	25	95.97 (±7.440)	80.4, 104.8	0.374	0.806

[§]independent t-test.

Table XXI. Symptom Intensity, Outcome of Adverse Event, Relation with Clinical Trial Product (Test Group 1, 2, Safety Set)

Variables		Test group 1 N=34		Test group 2 N=34		Placebo group N=34		Total N=68		p-value [†] (test group 1 vs placebo group)	p-value [†] (test group 2 vs placebo group)
		Case	Occurrence rate (%)	Case	Occurrence rate (%)	Case	Occurrence rate (%)	Case	Occurrence rate (%)		
Symptom Intensity	Mild	2	5.88	3	8.82	3	8.82	5	7.81	0.290	0.635
	Moderate	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
	Severe	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
	SAE (except fatal)	0	0.00	1	2.94	2	5.88	2	2.94		
	SAE (fatal)	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
Outcome	Recovered	2	5.88	2	5.88	4	11.76	6	8.82	0.495	0.455
	Recovered with sequelae	0	0.00	1	2.94	0	0.00	0	0.00		
	Recovering	0	0.00	1	2.94	1	2.94	1	1.47		
	Permanent damage	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
	Fatal	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
Relation	Definitely related	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.190	0.232
	Probably related	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00		
	Possibly related	0	0.00	0	0.00	2	5.88	2	2.94		
	Probably not related	1	2.94	0	8.82	0	0.00	1	1.47		
	Definitely not related	1	2.94	3	2.94	3	8.82	4	6.25		
	Unknown	0	0.00	1	0.00	0	0.00	0	0.00		

SAE: serious adverse event.

[†]chi-square test.

사망 외의 serious adverse event (SAE)가 1건이고, 시험 식품과의 인과관계는 ‘명확히 관련 없음’이 3건, ‘불명’이 1건이었다. 대조군의 증상 정도는 경증이 3건, 사망 외의 SAE가 2건, 시험식품과의 인과관계는 ‘관련 있을 가능성 있음’이 2건, ‘명확히 관련 없음’이 3건이었다. 발생한 SAE는 모두 시험식품과 연관성이 없는 입원치료로 발생하였다(Table XXI).

2) 임상병리학적 검사

생화학적 검사 항목은 AST (GOT), ALT (GPT), γ -glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase (ALP), bilirubin-total, total protein, albumin, cholesterol-total, triglyceride (총지질), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol, blood urea nitrogen, creatinine, 공복혈당(glucose, fasting), C-reactive

protein, erythrocyte sedimentation rate이다. 일반혈액 검사 항목은 white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin, hematocrit, platelet, neutrophils, lymphocyte, monocyte, eosinophils, basophils이다. 소변검사 항목은 pH, specific gravity, protein, glucose, WBC, RBC이다. 임신반응 검사는 uring human chorionic gonadotropin을 이용하였다.

생화학적 검사에서 각 군 내 비교결과에서 시험1군은 ALP가 섭취 후 유의하게 나타났고($p=0.037$), 시험2군도 ALP ($p=0.012$)에서 유의하게 나타났다. 대조군은 bilirubin-total ($p=0.004$)과 HDL-C ($p=0.007$)에서 유의하게 나타났다. 시험1군과 대조군 간 비교에서 total-bilirubin이 유의한 차이가 나타났고($p=0.011$), 시험2군과 대조군 간 비교에서도 bilirubin-total이 유의한 차이가 나타났다($p=0.029$).

일반혈액 검사에서 각 군 내 비교결과에서 시험1군은 neutrophils ($p=0.009$)와 lymphocyte ($p=0.009$)가 유의하게 나타났고, 시험2군과 대조군에서는 군 내 유의한 차이가 없었다. 그리고 각 군과 대조군 간의 비교결과에서는 유의한 차이가 없었다.

임신반응 검사에서 각 군 내, 군 간의 비교결과에서 유의한 차이가 없었다. 소변검사에서 각 군 내 비교결과에서 시험1군은 pH가 유의하게 나타났고($p=0.040$), 시험2군과 대조군에서는 군 내 유의한 차이가 없었다. 시험1군과 대조군 간 비교에서 pH가 유의한 차이가 나타났으나($p=0.027$), 시험2군과 대조군 간의 비교에서는 유의한 차이가 없었다.

임상병리학적 검사에서 유의한 차이가 나타난 결과들은 모두 정상범위 내에서의 차이이며 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단하여 따로 표로 제시하지 않았다.

3) 활력징후

활력징후는 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박, 체온을 검사하였다. 시험1군과 2군 각각 군 내 비교에서 맥박이 통계적으로 유의한 변화가 있었으나 정상범위 내의 변화였고, 대조군은 군 내 비교 시 유의한 변화가 없었다. 시험1군과 대조군 간의 비교는 유의미한 변화가 없었고, 시험2군과 대조군 간의 비교에서 수축기 혈압이 유의미한 차이가 있었으나 정상범위 내의 차이이며 임상적으로 유의미하지 않아 따로 표로 제시하지 않았다.

고찰»»»

퇴행성 슬관절염은 전 세계적으로 65세 이상 노인 인구의 약 50%가 가지고 있는 흔한 질환이다⁸⁾. 한국에서도 65세 이상 노인 중 슬관절염 치료로 내원한 사람이 2014년 1,326,068명⁹⁾에서 2019년 1,631,691명¹⁰⁾으로 약 23% 증가할 정도로 환자 수가 급격하게 늘어나고 있다. 이렇게 퇴행성 슬관절염의 이환율은 매년 증가하고 있으나 현재까지도 명확한 원인은 밝혀지지 않았다. 이 질환은 통증, 부종, 관절 움직임의 제한 등이 발생하고 골조직, 활액막, 연골에서 서로 파괴와 재생이 발생하는 이차적 염증반응의 결과로 알려져 있을 뿐이다¹¹⁾. 이때 염증은 발적, 통증, 부종, 발열 등의 증상이 특징이며 염증반응으로부터 발생하는 염증인자로는 iNOS로 인해 만들어지는 nitric oxide와 COX-2로 인해 만들어지는 prostaglandin E2 등이 있다¹²⁾. 따라서 슬관절의 통증이나 부종이 심해지는 경우 퇴행성 관절염의 진행 정도를 판단하기 위해 이러한 염증인자들을 측정하기도 한다.

통증은 퇴행성 관절염 환자의 삶의 질에 영향을 끼치는 가장 큰 요소이다. 따라서 치료에 있어서 통증을 억제하는 것이 가장 우선되어야 한다¹³⁾. 통증 제어를 위해 가장 많이 사용하는 치료는 염증반응을 억제하여 통증을 완화시키는 NSAIDs이다. 하지만 NSAIDs는 장기 복용 시 COX-2뿐만 아니라 COX-1도 억제하여 심혈관, 위장관에 부작용을 일으킬 수 있어서 보다 안정적이고 지속가능한 치료를 필요로 하고 있다^{14,15)}. 퇴행성 관절염에 관한 비수술적이고 부작용이 적은 치료를 개발하기 위해 한의계에서도 한약, 약침, 침, 천연물 유래추출물을 이용한 연구들이 활발히 이루어지고 있다^{16,17)}.

퇴행성 슬관절염은 한의학적으로 肝腎兩虛한 상태에서 風寒의 邪氣가 침범하여 무릎의 肌肉, 筋骨, 關節에 麻木, 重着, 疼痛, 腫脹, 屈伸不利를 유발하는 것으로 膝痛, 鶴膝風, 膝痺로 불린다¹⁸⁾. 이를 위한 치료로 溫中散寒, 除濕止痛의 효과가 있는 초피를 사용하기도 한다¹⁹⁾. 본 약물은 과피, 줄기, 잎 등 다양한 부위가 사용된다. 잎은 椒木莖葉, 花椒葉이라 불리우며 溫中, 散寒, 止痛의 효능을 가지며 脚氣를 치료하는 데에도 사용된다²⁰⁾. 이 뿐만 아니라 향산화, 항염증, 항균, 항암, 항골관절염 및 골육종 증식 억제 효과와 같은 다양한 효능을 가지고

있는 것으로 보고되었다^{21,22)}. 특히 얇은 과피나 줄기에 비해 항염증 작용이 강한 것으로 보고되었다⁶⁾. 초피나무잎 추출물을 이용한 본 연구도 앞선 연구들처럼 안정성과 유효성을 가진 하나의 방법을 제시하고자 한다.

본 인체적용시험은 2019년 10월 19일(최초 대상자 방문일)부터 2020년 5월 6일(마지막 대상자 완료일)까지 시행되었다. 인체적용시험용 식품을 섭취한 102명(100%) 모두 ITT군에 포함되었고, 본 인체적용시험에서 PP군에 제외된 대상자는 총 24명으로 시험1군 5명, 시험2군 10명, 대조군 9명이었다. Safety군은 102명(100%)이었다.

1차 유효성 평가항목인 VAS 통증점수의 변화량을 대조군에 비교하여 확인한 결과, ITT set에서는 군 간 유의한 차이가 없었으나 PP set에서 시험1군 및 시험2군에서 군 간 유의한 차이가 있었으며, 시험1군과 대조군의 군 간 차이보다 시험2군과 대조군의 군 간 차이가 통계적으로 더 유의하게 나타났다(시험1군 12주 $p<0.046$, 시험2군 12주 $p<0.004$). 또한 2차 유효성 평가지표인 K-WOMAC을 대조군에 비교한 결과, ITT set에서 시험1군과 2군 모두 각 방문 시 대조군에 비해 유의한 결과가 있는 경우가 있었으나 기저점 대비 변화량에서는 유의성이 없었다. 하지만 PP set에서 시험1군은 대조군과의 비교 시 통계적으로 유의한 군 간 차이가 나타나지 않았지만 시험2군은 대조군과의 비교 시 K-WOMAC의 하위항목인 통증, 일상활동 수행의 어려움, 총점에서 각 방문 시 뿐만 아니라 기저점 대비 변화량에서도 통계적으로 유의한 군 간 차이가 나타나 저용량군보다 고용량군에서 더 높은 관절건강 개선의 효과가 있는 것이 확인되었다. 다른 2차 유효성 평가변수인 iNOS와 COX-2의 변화량을 대조군에 비교하여 확인한 결과, ITT set과 PP set 모두 군 간 유의한 차이가 없었다.

안전성 평가 결과 활력징후, 생화학적 검사, 일반혈액 검사, 소변검사에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. Safety set 102명 중 시험식품 섭취 이후에 한 번 이상의 이상반응을 경험한 대상자는 10명(9.80%)에서 11건이었다. 발생한 이상반응들 중 식품과 연관성이 있는 경우는 대조군에서만 발생하여 시험식품의 안전성을 확인할 수 있었다.

퇴행성 슬관절염 연구에서 가장 많이 사용되는 평가 도구인 VAS는 검사-재검사 신뢰도가 0.95로 매우 높은 방법이다¹⁶⁾. 슬관절염 환자가 삶의 질에서 가장 크게

느끼는 불편감은 통증이므로 1차 유효성 변수로 선정하였다¹³⁾. 또한 퇴행성 슬관절염 환자에게 통증뿐만 아니라 슬관절 기능 역시 중요한 요소이기에 신뢰도와 타당도 모두 검증된 K-WOMAC을 2차 유효성 변수로 선정하였다²³⁾. Hwang 등²⁴⁾의 연구에 따르면 MIA rats을 이용한 *Zanthoxylum piperitum* 에탄올추출물 연구에서 iNOS와 COX-2의 발현이 현저히 감소했다고 보고되었다. 항염증에 관한 초피의 효능을 인체적용시험에서 확인할 수 있는 수치라 여겨져 2차 유효성 변수로 선정하게 되었다.

본 연구를 분석함에 있어서 ITT군과 PP군으로 나누어 분석한 것은 연구결과에 대해 편향성을 가지지 않기 위함이다. 연구계획을 충실히 이행하여 끝까지 완료한 PP군은 시험식품 섭취 후 효과를 느껴 충실히 이행했을 확률이 높은 군이고, ITT군에 포함된 중도탈락한 대상자들이 효과가 미비하다 느껴 중도탈락했을 가능성을 배제할 수 없기 때문이다. 따라서 의회사들은 유의성을 가질 확률이 높은 PP 분석을 선호하지만 대부분의 임상시험들은 ITT 분석을 요구한다. 실제로 본 연구에서도 1차 유효성 평가변수인 VAS 통증점수 변화량에서 ITT군에서는 시험군과 대조군 간 비교에서 유의성이 없었으나 PP군에서는 유의성을 가졌다.

또한 대조군(placebo group)도 VAS와 K-WOMAC에서 군 내 비교 시 ITT군과 PP군 모두에서 유의성 있게 좋아진 것을 알 수 있었는데 대조군의 주된 성분인 포도씨유가 항염증 효과가 입증된 성분인 proanthocyanidin을 포함하고 있어 이와 같은 결과가 나온 것으로 생각된다²⁵⁾.

본 연구는 다음과 같은 한계점이 존재한다. 100여 명을 대상으로 단일 병원에서 진행된 인체적용시험으로 다기관 연구를 통해 효능을 검증할 필요성이 있다. 또한 VAS, K-WOMAC이 신뢰도와 타당도가 높은 설문지이긴 하나 환자의 주관에 개입될 수 있는 부분이 존재하기에 추후에는 조금 더 객관적인 도구를 사용하여 평가할 필요가 있다. 그리고 ITT set보다 PP set에서 유의미한 결과치가 다수 도출되었기에 추후 연구에서는 중도탈락의 비율을 줄이기 위한 노력이 필요하다. 또한 iNOS와 COX-2가 각 군 내에서는 유의미한 차이가 없었으나 시험군과 대조군간의 유의미한 차이는 없었기에 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 노화로 인해 무릎관절에 불편을 호소하는 중년 이상의 성인이 초파나무잎 추출물을 12주간 섭취하고 유효성과 안전성을 확인한 결과, 관절건강 개선에 유의미한 결과를 확인하여 이를 보고하고자 한다.

결론>>>>

2019년 10월 19일부터 2020년 5월 6일까지 세명대학교 부속 세명한방병원에서 진행한 ‘경증의 퇴행성 슬관절염에 대한 초파나무잎 추출물의 유효성 및 안전성 평가’ 인체적용시험에 참여하기로 동의하여 12주간 시험식품 또는 대조식품을 복용한 대상자들을 통하여 초파나무잎 추출물이 경증의 퇴행성 슬관절염 환자에게 미치는 효과를 평가하였으며 결과는 다음과 같다.

- 1차 유효성 평가항목인 VAS 통증점수의 변화량을 대조군에 비교하여 확인한 결과, 시험1군 및 시험2군에서 군 간 유의적인 차이가 있었으며 시험1군과 대조군의 군 간 차이보다 시험2군과 대조군의 군 간 차이가 통계적으로 더 유의하게 나타났다.
- 2차 유효성 평가지표인 K-WOMAC에서 시험1군과 대조군이 통계적으로 유의한 군 간 차이가 나타나지 않았지만 시험2군과 대조군에서 K-WOMAC의 하위항목인 통증, 일상활동 수행의 어려움, 총점에서 통계적으로 유의한 군 간 차이가 나타나 저용량군보다 고용량군에서 더 높은 관절건강 개선의 효과가 있는 것이 확인되었다.
- 안전성 평가 결과 활력징후, 생화학적 검사, 일반 혈액 검사, 소변검사에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었고, 이상반응들 중 식품과 연관성이 있는 경우는 대조군에서만 발생하여 시험식품의 안전성을 확인할 수 있었다.

References>>>>

1. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean rehabilitation medicine. 5th ed. Paju:Globooks. 2020:116-7.
2. Kim JH. Orthopedics for primary care physicians diagnosis and treatment. 2nd ed. Seoul:Daehan Medical Book Inc. 2016:226.
3. Han TR, Bang MS, Jeong SG. Rehabilitation medicine. 5th ed. Seoul:Goonja Publisher Co. 2014:1161.
4. Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley D, Patel N, Choi D, Soloman M, Gupta A, Desai M, Buvanendran A, Kapural L. Prospective, multicenter, randomized, crossover clinical trial comparing the safety and effectiveness of cooled radiofrequency ablation with corticosteroid injection in the management of knee pain from osteoarthritis. Reg Anesth Pain Med. 2018; 43(1):84-91.
5. Lee YJ, Jo HR, Kim SH, Sung WS, Kim EJ. Efficacy and safety of pharmacopuncture and bee venom acupuncture for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. J Korean Med. 2020;41(1):55-83.
6. Park YK. Inhibitory effects of Zanthoxylum piperitum on the LPS-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in RAW264.7 cells. Kor J Herbol. 2006;21(4):69-76.
7. Jang MJ, Rhee SJ, Cho SH, Woo MH, Choi JW. A study on the antioxidative, anti - inflammatory and anti - thrombogenic effects of Zanthoxylum piperitum DC. extract. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition. 2006;35(1):21-7.
8. Metcalf MH, Larson RV. Painful disorders of the thigh and knee. In Bonica's management of pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:1593-613.
9. KOSIS. Status of frequent sickness benefits by disease subclassification of the elderly aged 65 or older [Internet] 2015 [cited 2021 Sep 6]. Available from: URL: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=350&tblId=DT_350_01_A657111&conn_path=I2.
10. KOSIS. Status of frequent sickness benefits by disease subclassification of the elderly aged 65 or older [Internet] 2021 [cited 2021 Sep 6]. Available from: URL: https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=350&tblId=DT_350_01_A090111&conn_path=I2.
11. Jung HC, Jeong SH. A clinical study of knee joint osteoarthritis patients on the effect of Korean traditional medicine treatment with acupuncture, cupping, physical therapy and Ganghwalijetong-yeum (Qianghuochutong-yin): case series. The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics. 2015;19(2):125-32.
12. Lee JA, Ha HK, Lee HY, Jung DY, Lee JK, Huang DS, Shin HK. Anti-inflammatory activities of herbal formulas for sasang constitutional medicine. J Sasang Constitut Med. 2010;22(4):56-64.
13. Katz N. The impact of pain management on quality of life. J Pain Symptom Manage. 2002;24(1):S38-47.
14. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics. Seoul:Chosin Euihaksa. 2003:1133-5.
15. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in

- analgesia. *Drugs*. 1996;52:801-20.
16. Kim TY, Kim JH, Park JH, Lee JK, Han C, Kum CJ, Oh JW. The domestic trends of traditional Korean medicine treatments on degenerative knee arthritis. *The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves*. 2014;9(2):69-79.
17. Kim JK, Ha JK, Li H, Jeong JM. Animal and clinical study of the efficacy of mulberry extract complex on degenerative arthritis. *Kor J Herbol*. 2015;30((3):25-34.
18. Park BJ. Herbal diet of obese with osteoarthritis. *J Korean Med Obes Res*. 2004;4(1):201-11.
19. Korean Traditional Knowledge Portal. *Zanthoxylum piperitum* [Internet] 2007 [cited 2021 Sep 6]. Available from: URL: <https://doi.org/10.20929/KTKP.MED.0000080222>.
20. Korean Traditional Knowledge Portal. *Zanthoxylum bungeanum Maxim* [Internet] 2007 [cited 2021 Sep 6]. Available from: URL: <https://doi.org/10.20929/KTKP.MED.0000080339>.
21. Kim MH, Lee HS, Ha IJ, Yang WM. *Zanthoxylum piperitum* alleviates the bone loss in osteoporosis via inhibition of RANKL-induced c-fos/NFATc1/NF- κ B pathway. *Phytomedicine*. 2021;80:153397.
22. Ha SY, Youn HN, Song CS, Kang SC, Bae JJ, Kim HT, Lee KM, Eom TH, Kim IS, Kwak JH. Antiviral effect of flavonol glycosides isolated from the leaf of *Zanthoxylum piperitum* on influenza virus. *Journal of Microbiology*. 2014;52(4):340-4.
23. Ko TS, Kim SY, Lee JS. Reliability and validity of the Korean Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index in patients with osteoarthritis of the knee. *J Korean Med Rehabil*. 2009;19(2): 251-60.
24. Hwang KA, Kwon JE, Noh YH, Park BK, Jeong YJ, Lee SM, Kim SY, Kim IH, Kang SC. Effects of *Zanthoxylum piperitum* ethanol extract on osteoarthritis inflammation and pain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;105:481-90.
25. Chacon MR, Ceperuelo-Mallafre V, Maymo-Masip E, Mateo-Sanz JM, Arola L, Guitierrez C, Fernandez-Real JM, Ardevol A, Simon I, Vendrell J. Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes in vitro. *Cytokine*. 2009;47:137-42.