

NECA-RAPID 보고서 11-002

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

2011. 10. 27

연구 경과

연구 시작일

2011년 8월 22일

연구 종료일

2011년 9월 8일

전략기획위원회 심의일

2011년 10월 19일

보고서 최종 수정일

2011년 10월 27일

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

주의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.
3. 이 보고서는 한국보건의료연구원의 *RAPID program을 통해 연구되었으므로, 전통적인 체계적인 검토 과정에 비해 시간 대비 최상의 근거를 제공할수 있으나, 제한된 연구방법을 사용하기 때문에 연구결과에 제한점이 있을수 있습니다.

*RAPID program : Rapid Assessment & Production of High Quality Information Demanded Program

연구진

연구진

연구책임자

김 가 은
한국보건의료연구원
연구기획단 근거평가팀 책임연구원

참여 연구원

박 상 민
한국보건의료연구원
연구기획단 연구위원

홍 석 원

한국보건의료연구원
연구기획단 연구기획팀 책임연구원

지 선 미

한국보건의료연구원
연구기획단 성과확산팀 책임연구원

박 동 아

한국보건의료연구원
연구기획단 근거평가팀 책임연구원

최 슬 기

한국보건의료연구원
연구기획단 과제연구원

자문진

배 상 철

한양대학교 의과대학, 교수
한양대학교병원 류마티스내과

김 수 영

한림대학교 의과대학, 교수
강동성심병원 가정의학과

서 현 주

조선대학교 간호학과, 조교수

목차

Executive Summary	i
요약문	xv

1. 서론	1
1.1 연구배경 및 필요성	2
1.2 연구목적	3

2. 선행연구 및 현황	4
2.1 기존 보고서(한국보건 의료연구원, 2009) 요약	5
2.2 국내외 글루코사민 관련 보험급여 현황	8
2.3 국내외 글루코사민 관련 임상진료지침 현황	10

3. 연구방법	13
3.1. 개요	14
3.2. 문헌검색데이터베이스	14
3.3. 문헌검색전략	15
3.4. 문헌의 질평가	17
3.5. 자료추출	18
3.6. 분석방법	19

4. 연구 결과	20
4.1 개요	21
4.2 글루코사민의 효과 및 안전성	26

5. 고찰	40
5.1 기존문헌고찰	41
5.2 제한점	44

6. 결론 및 제언	45
6.1 결론	46
6.2 제언	46
7. 부록	48
7.1. 문헌검색현황	49
7.2. 선택된 문헌의 질 평가 결과	60
7.3. 선택된 문헌의 자료추출 결과	64
7.4. 배제된 문헌목록과 사유	66
7.5. 참고문헌	69
7.6. 참고_식약청 의약품 재평가 결과(2010)	71
7.7. 참고_보건의료근거평가기관 연구결과의 정책반영 사례(국외)	81

표 차례

표 1. 글루코사민 허가현황	8
표 2. 글루코사민 관련 급여기준	9
표 3. 국내 글루코사민중 오스테민캡슐 EDI 청구액	9
표 4. 글루코사민 관련 진료지침/가이드라인	12
표 5. 문헌의 선택기준	17
표 6. 질평가기준	17
표 7. 선택된 문헌의 일반적 특성	23
표 8. 선택된 문헌의 주요 결과	26
표 9. 기존 보고서 결과와의 비교	43

그림 차례

그림 1. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 통증감소 효과 xvii

그림 2. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 통증감소 효과 xviii

그림 3. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증감소 효과 xix

그림 4. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증감소 효과 · xx

그림 5. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 기능향상 효과 xxi

그림 6. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 기능향상 효과 xxii

그림 7. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능향상 효과 xxiii

그림 8. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능향상 효과 xxiv

그림 9. 위약과 비교한 글루코사민의 통증감소에 미치는 효과에 대한 메타분석 결과 요약 6

그림 10. 위약과 비교한 글루코사민의 기능향상에 미치는 효과에 대한 메타분석 결과 요약 7

그림 11. 문헌선택 흐름도 22

그림 12. 위약과 비교된 글루코사민의 통증감소 효과 29

그림 13. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 통증감소 효과 30

그림 14. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 통증감소 효과 31

그림 15. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증감소 효과 32

그림 16. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증감소 효과 33

그림 17. 위약과 비교된 글루코사민의 기능향상 효과 35

그림 18. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 기능향상 효과 36

그림 19. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 기능향상 효과 37

그림 20. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능향상 효과 38

그림 21. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능향상 효과 39

Executive Summary

Research Background

Glucosamine is being used as functional health food and medical drug, and total of 35 products (glucosamine sulfate) have been approved as medical drugs in Korea (Korea Food & Drug Administration, 2010). According to the data from Health Insurance Review & Assessment Service (2009), the value of quantities of glucosamine sulfate produced annually is 14.2 Billion Korean Won and the health insurance EDI (Electronic Data Interchange) claim value is approximately 8 Billion Korean Won, However, in the case of overseas countries, only Italy and England approved glucosamine sulfate as ethical drug while Germany, Korea, Taiwan and Thailand, etc approved it as over the counter. Only Korea, Taiwan and Thailand recognize it for health insurance payment. Moreover, while Korea is making payment for glucosamine sulfate based on the approvals of Korea Food & Drug Administration without separate standard in Korea, Taiwan makes payment in accordance with strict standard and Thailand is recently attempting to exclude it from insurance payment.

The National Evidence-based Health Care Collaborating Agency has announced that there is no basis for the clinical effect on 'the effect of glucosamine and chondroitin on osteoarthritis in December 2009 through systematic review and meta-analysis, and the study by Wandel et al (2010) also announced that there is no effect of glucosamine that could be acknowledged from the clinical perspective. In spite of these findings, glucosamine continues to be recognized not only as functional health food but also as medical drug, and social disputes on glucosamine including the adequacy of health insurance

payment and consumer confusion continue since payment by the health insurance is acknowledged if it is being administered 3 times per day for more than 6 weeks with single dosage of 500mg for patients with 'mild to severe osteoarthritis'.

Accordingly, the National Evidence-based Health Care Collaborating Agency re-evaluated the current basis on the clinical effect of glucosamine with follow-up research on the existing report, 'the effect of glucosamine and chondroitin in osteoarthritis (National Evidence-based Health Care Collaborating Agency, 2009).

Research Method

This Study was carried out in prompt systematic review method through RAPID, which is a prompt-based evaluation program of the National Evidence-based Health Care Collaborating Agency, and review of literatures published after the publication of reports by this Agency in 2009 and the existing reports. The existing reports and literature search database, research strategy, standard for exclusion from selection and format of data extraction followed those of the existing reports, and search was completed over the period of August 22~23, 2011 by using Ovidmedline, Embase, Cochrane library(including Cochrane systematic reviews database, DARE, NHS EED, HTA database), CRD database, Pubmed, CCTR and Koreamed for review of existing literatures. Random clinical trial research that reported the clinical effectiveness of glucosamine in osteoarthritis and systematic review were used as the selection standard. The process of literature selection, extraction of data and assessment of quality was discussed and agreed upon after having been carried out independently by 2 researchers.

Research Results

Although there were 2 cases of random clinical trial researches (Chopra et al, 2011; Sawitzke 2011) that were added after the existing report, only 1 case (Sawitzke et al, 2011) was added it was not possible to extract the standard deviation at the time of completion of follow-up since 1 case of research (Chopra et al, 2011) presented the resultant values in graph in the meta-analysis that integrated with the existing report. Descriptions of the clinical effect of glucosamine through this Study for each of the medical results are as follows.

Pain reduction effect

- Clinical effect of glucosamine (glucosamine hydrochloride + glucosamine sulfate)

The results of subgroup analysis in accordance with the source of the research grand illustrated that although the integrated estimated value of the glucosamine pain reduction effect was SMD -0.44(95% CI -0.73, -0.16), which was more effective than the placebo, and was different with $I^2 = 78\%$ in the researches carried out with industrial funding (10 cases), the results of the researches with funding from non-profit organizations (6 cases) displayed no difference in effectiveness from that of placebo with SMD -0.01(95% CI -0.11, 0.09) and $I^2 = 0\%$.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

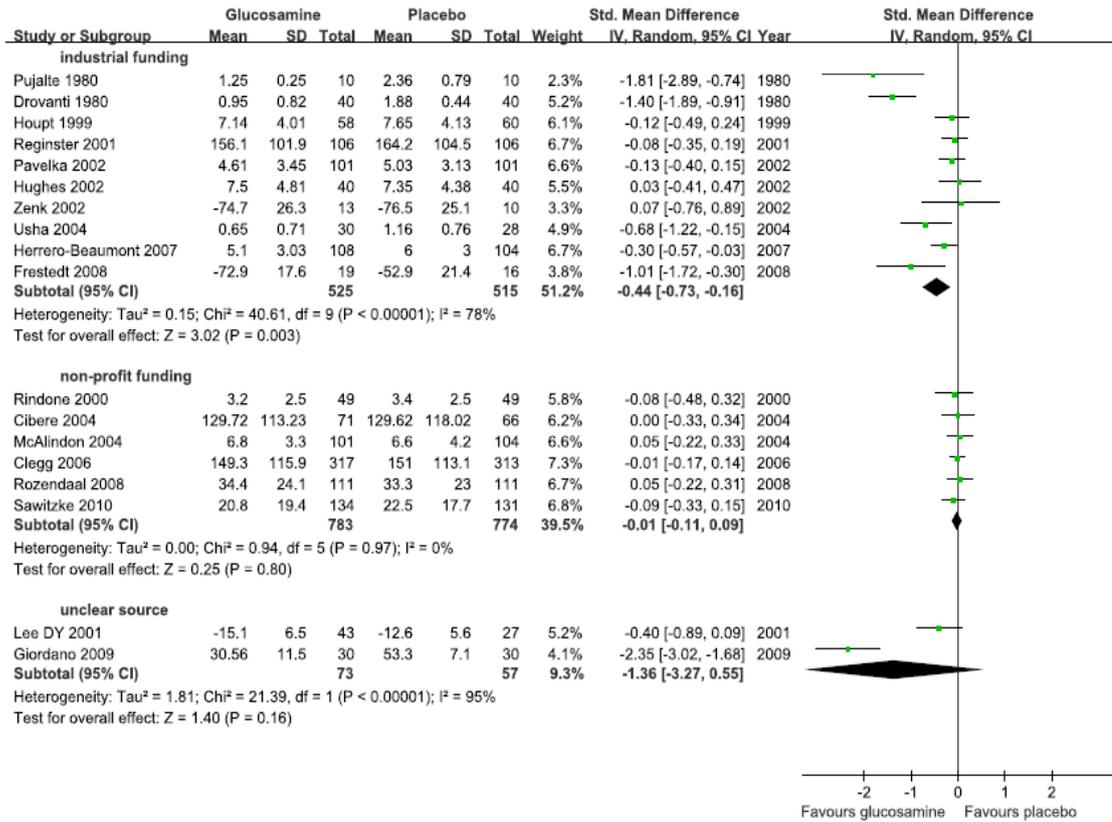


Figure 1. Pain reduction effect of glucosamine in accordance with the source of the research fund as compared with placebo

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

As the results of the subgroup analysis in accordance with the methodological quality of execution of research (the adequacy of allocation concealment), the integrated estimated value of researches in which the allocation concealment was carried out appropriately (11 cases) were SMD -0.06(95% CI -0.14, 0.03) and $I^2=0\%$, illustrating no effect. On the contrary, researches in which the allocation concealment was not carried out appropriately (7 cases) had SMD -1.05(95% CI -1.65, -0.46), making it effective in comparison to placebo. However, it was different with $I^2 = 87\%$.

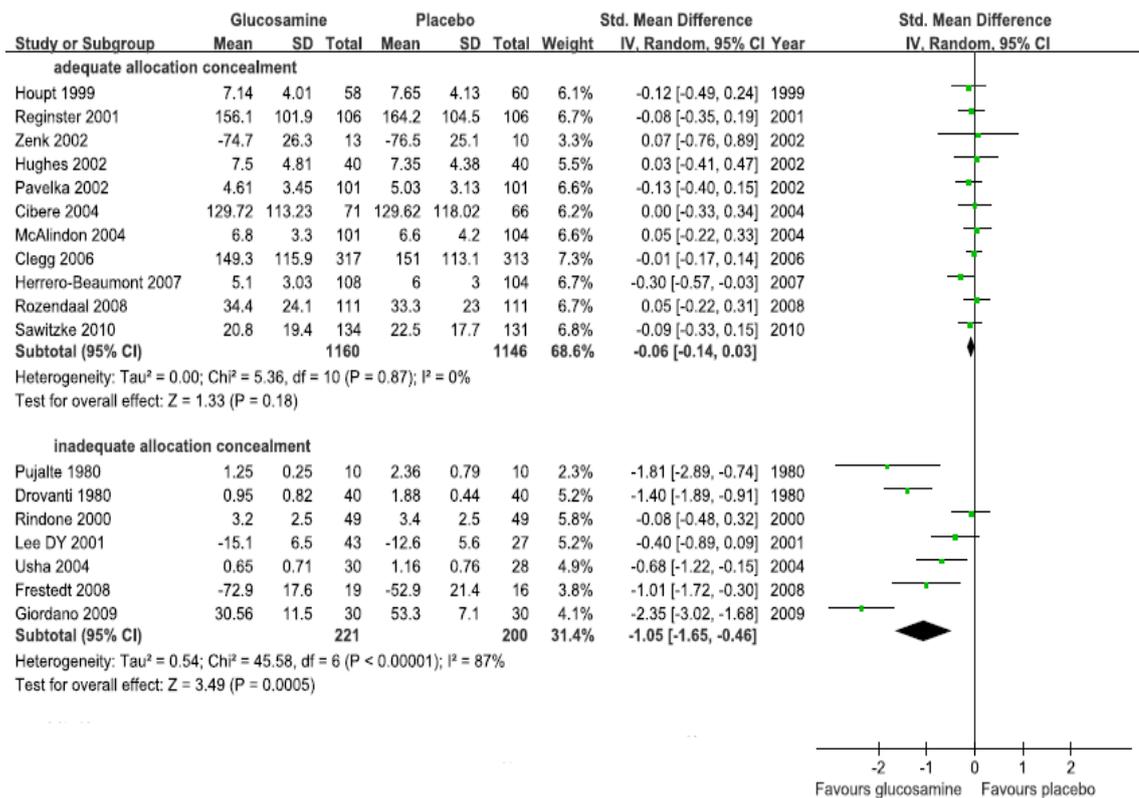


Figure 2. Pain reduction effect of glucosamine in accordance with the adequacy of the allocation concealment as compared with placebo

- Clinical effect of glucosamine sulfate

The results of analysis only of the clinical effects of glucosamine sulfate is the same as the results of the existing reports since there is no literature that has been added after the existing reports, and are as follows.

The results of subgroup analysis in accordance with the source of the research grand illustrated that although the integrated estimated value of the researches carried out with industrial funding (9 cases) was SMD -0.51(95% CI -0.84, -0.18), making it more effective in comparison to placebo, it displayed difference with $I^2 = 80.7\%$. The results of the researches with funding from non-profit organizations (3 cases) displayed no difference in effectiveness from that of placebo with SMD 0.01(95% CI -0.18, 0.19) and $I^2 = 0\%$.

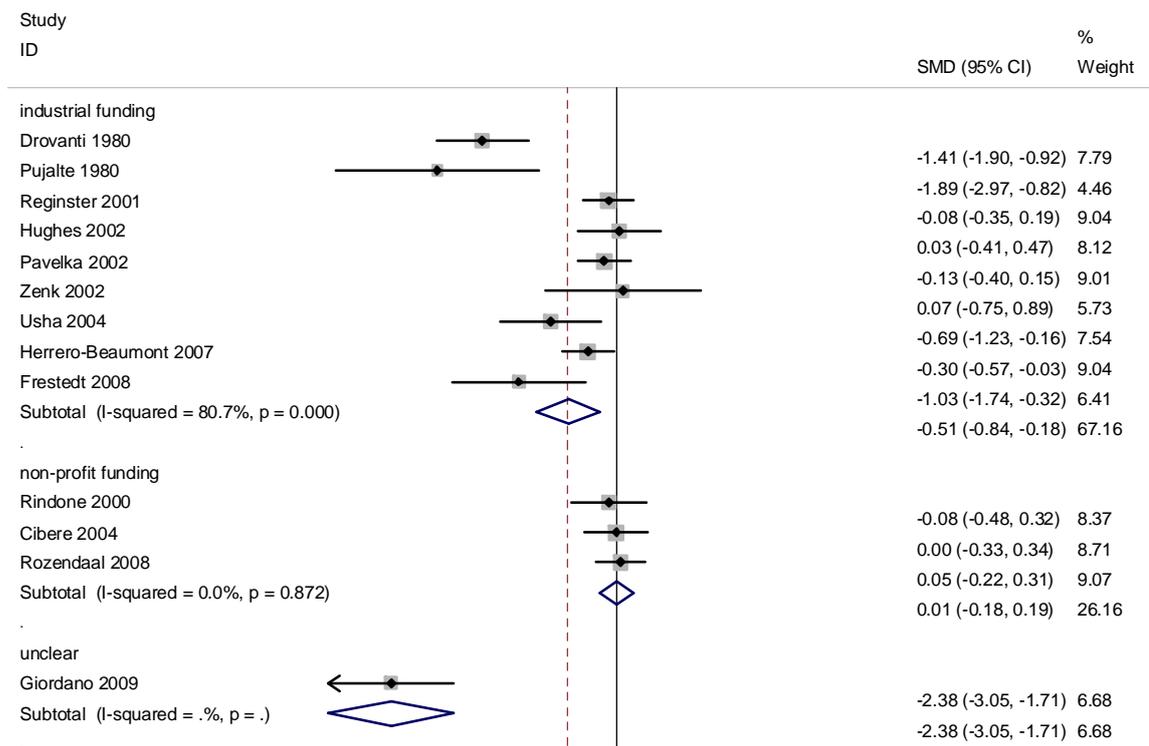


Figure 3. Pain reduction effect of glucosamine sulfate in accordance with the source of the research fund as compared with placebo

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

As the results of the subgroup analysis in accordance with the methodological quality of execution of research (the adequacy of allocation concealment), the integrated estimated value of pain reduction effect in researches in which the allocation concealment was carried out appropriately (7 cases) was SMD -0.08(95% CI -0.20, 0.04) and $I^2 = 0\%$, illustrating no effect. On the contrary, researches in which the allocation concealment was not carried out appropriately (6 cases) had SMD -1.21(95% CI -1.91, -0.50), making it effective in comparison to placebo. However, it was different with $I^2 = 88.5\%$.

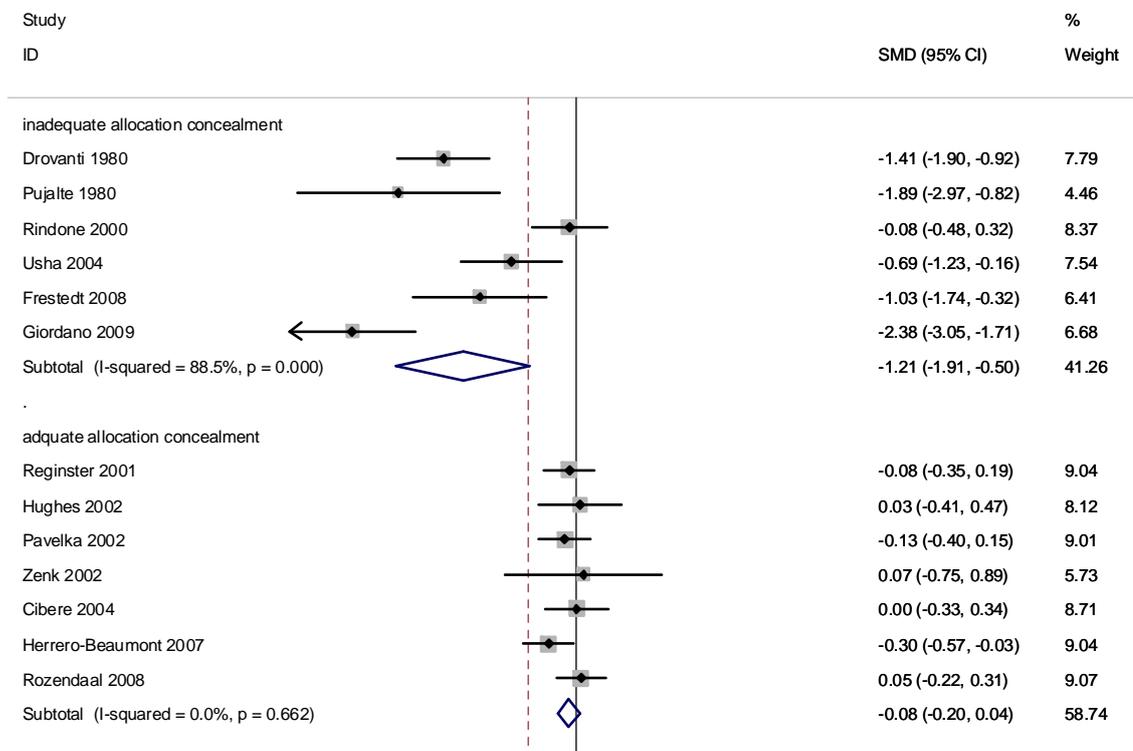


Figure 4. Pain reduction effect of glucosamine sulfate in accordance with the adequacy of the allocation concealment as compared with placebo

Effect on improvement of joint function

- Clinical effect of glucosamine (glucosamine hydrochloride + glucosamine sulfate)

The results of subgroup analysis in accordance with the source of the research grand illustrated that although the integrated estimated value of the effect of glucosamine on improvement of joint function in the researches carried out with industrial funding (9 cases) was SMD -0.17(95% CI -0.29, -0.06) and $I^2 = 6\%$, making it more effective in comparison to placebo, the results of the researches with funding from non-profit organizations (5 cases) displayed no difference in effectiveness from that of placebo with SMD -0.06(95% CI -0.17, 0.04) and $I^2 = 0\%$.

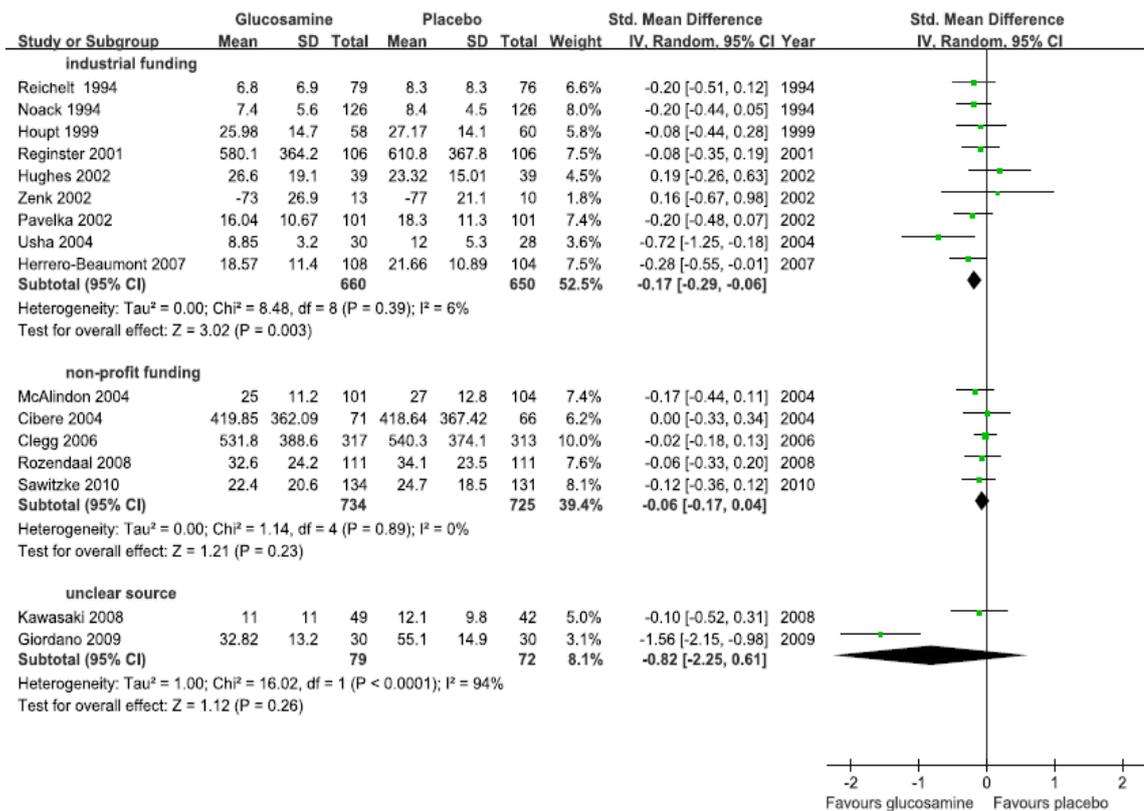


Figure 5. Functional improvement effect of glucosamine in accordance with the source of the research fund as compared with placebo

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

As the results of the subgroup analysis in accordance with the methodological quality of execution of research (the adequacy of allocation concealment), the integrated estimated value of the effect on improvement of joint function in researches in which the allocation concealment was carried out appropriately (11 cases) was SMD -0.10(95% CI -0.18, -0.01) and $I^2 = 0\%$, thereby illustrating very slight effect statistically. It is deemed to lack any meaningful clinical significance since effective size of more than 0.5 clinically is considered to be significant. In addition, researches in which the allocation concealment was not carried out appropriately (7 cases) had SMD -0.50(95% CI -0.91, -0.09), making it effective in improvement of function in comparison to placebo. However, it was different with $I^2 = 82\%$

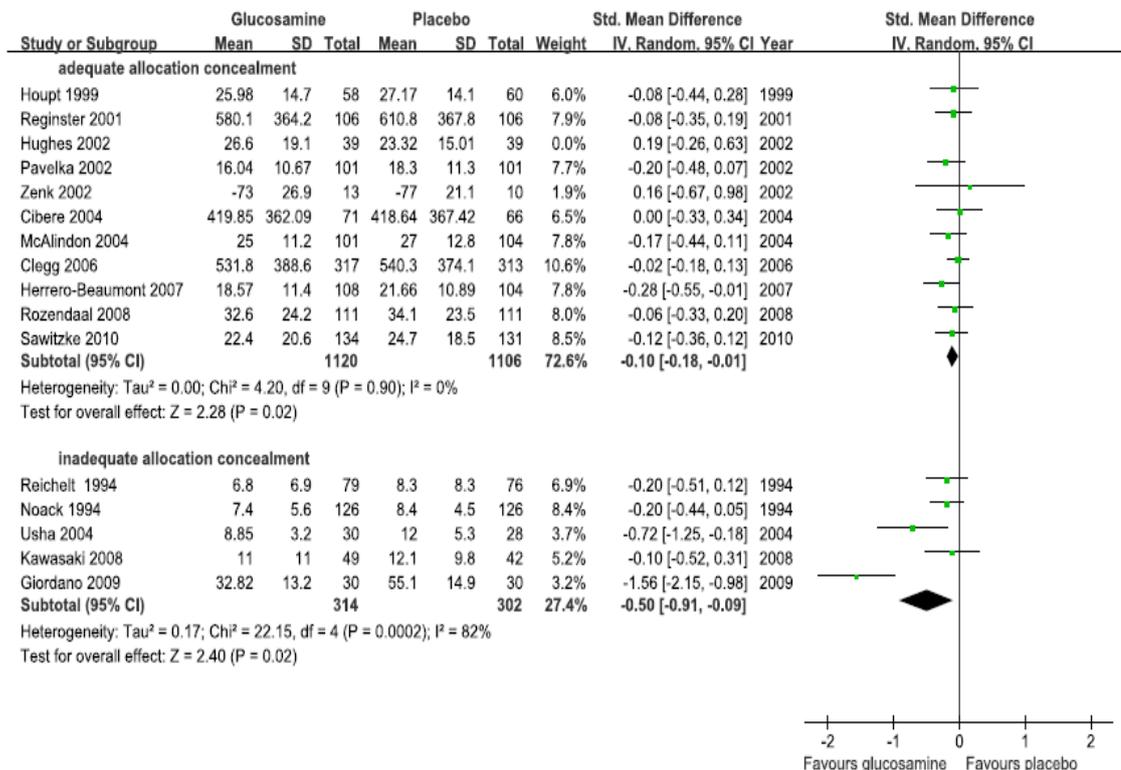


Figure 6. Functional improvement effect of glucosamine in accordance with the adequacy of the allocation concealment as compared with placebo

- Clinical effect of glucosamine sulfate

The results of analysis only of the clinical effects of glucosamine sulfate is the same as the results of the existing reports since there is no literature that has been added after the existing reports, and are as follows.

The results of subgroup analysis in accordance with the source of the research grand illustrated that the integrated estimated value of the researches carried out with industrial funding (8 cases) was SMD -0.18(95% CI -0.30, -0.07), making it more effective in comparison to placebo, and $I^2 = 16.7\%$. The results of the researches with funding from non-profit organizations (2 cases) displayed no difference in effectiveness from that of placebo with SMD -0.04(95% CI -0.24, 0.17) and $I^2 = 0\%$.

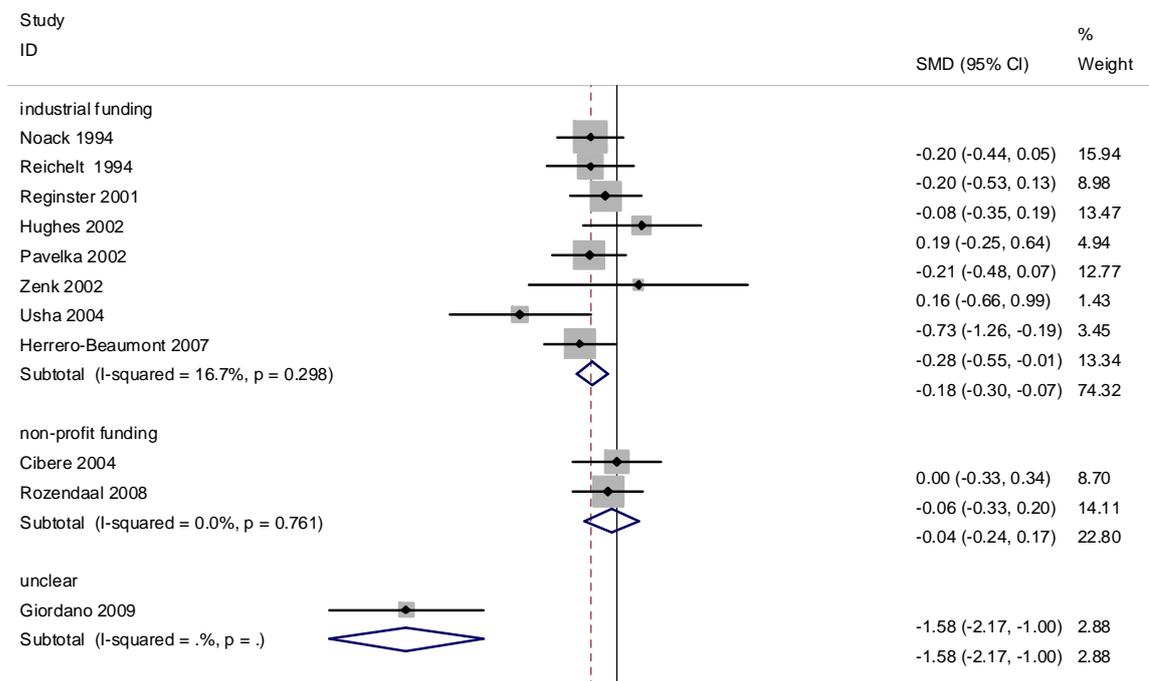


Figure 7. Functional improvement effect of glucosamine sulfate in accordance with the source of the research fund as compared with placebo

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

As the results of the subgroup analysis in accordance with the methodological quality of execution of research (the adequacy of allocation concealment), the integrated estimated value of pain reduction effect in researches in which the allocation concealment was carried out appropriately (7 cases) was SMD -0.10(95% CI -0.22, 0.02) and $I^2 = 0\%$ illustrating no difference in effectiveness from those of placebo. On the contrary, researches in which the allocation concealment was not carried out appropriately (4 cases) had SMD of -0.62(95% CI -1.14, -0.10), making it effective in improvement of function in comparison to placebo. However, it was different with $I^2 = 85.9\%$.

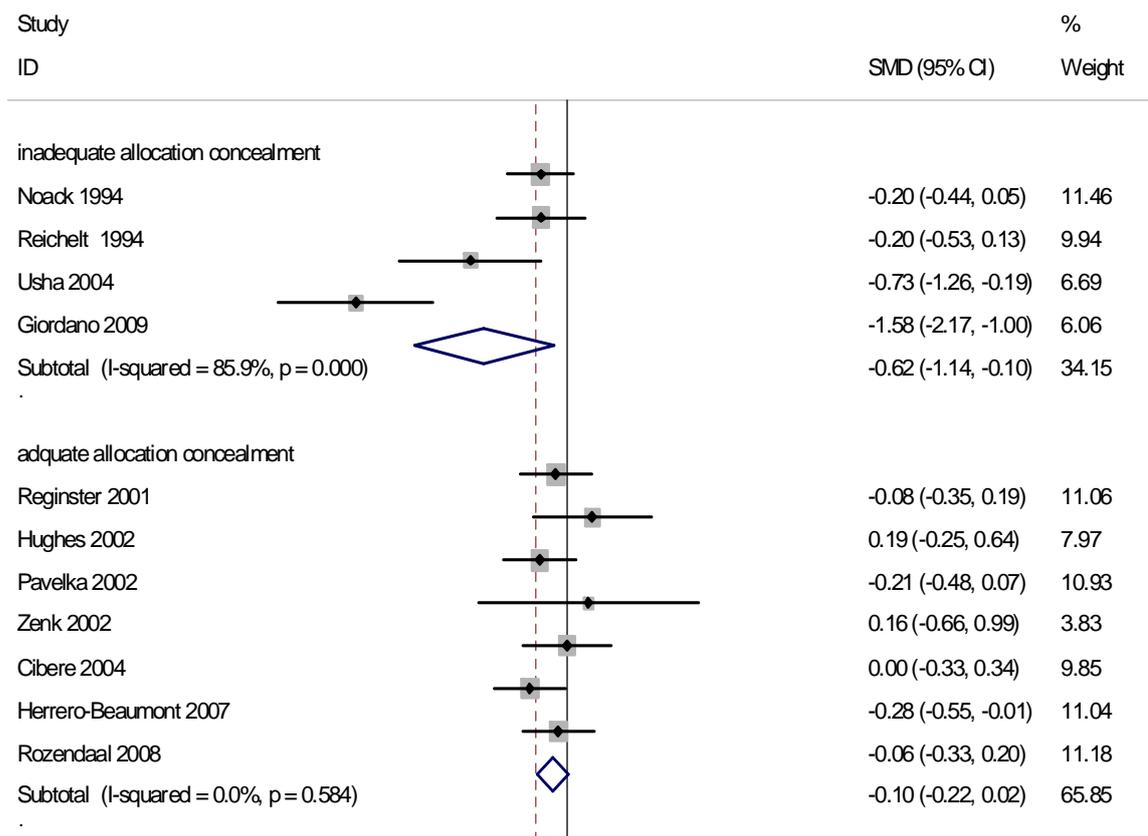


Figure 8. Functional improvement effect of glucosamine sulfate in accordance with the adequacy of the allocation concealment as compared with placebo

Conclusion

Although the results of analysis of the clinical effect of glucosamine in osteoarthritis through the existing reports and additional literature were found to be effective in pain reduction and improvement of joint function in comparison to those of the placebo, there was no consistency in the results. In the subgroup analysis, the researches that were not funded by the manufacturers of glucosamine didn't effect ineffective in pain reduction and improvement of function. In addition, glucosamine has no pain reduction effect and statistically very minor effect in improvement of joint function (SMD -0.10(95% CI -0.18, -0.01) $I^2=0%$) in the researches in which the allocation concealment was appropriate in that the researcher had no clues as to which treatment group the subjects of the research belong to at the beginning of the research. Since the effect size was less than 0.5, making it difficult to deem the results as being clinically significant effective.

In particular, in the case of glucosamine sulfate, which has been approved as medical drug and for which payment of health insurance is acknowledged in Korea, the results of review of the clinical effect found no added literature other than the existing reports. Accordingly, citation of the results of the existing reports without alteration is as follows. Glucosamine sulfate, when compared with the placebo, had no consistent difference in effectiveness on pain reduction and improvement of joint function in the researches that were not funded by the manufacturers and in researches for which allocation concealment was carried out appropriately.

Since this Study report was reviewed rapidly within short period of time through the RAPID program of the National Evidence-based

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

Health Care Collaborating Agency, it may be somewhat inadequate in terms of its strictness. Accordingly, the risk of being skewed as the result cannot be ruled out. If needed in the future, this aspect could be supplemented by completely systematic review or systematic review that utilizes the existing systematic review.

Recommendation

This Study integrated the present literatures by re-evaluating the clinical effect of glucosamine, which continues to be disputed, and found that glucosamine has no clinically significant effect in pain reduction and improvement of joint function in researches with appropriate allocation concealment and no research funding by manufacturers.

Although glucosamine is being recognized not only as functional health food but also as medical drug for which health insurance payment is being made in Korea, only Korea, Taiwan and Thailand are the countries in the world that acknowledge payment of health insurance for usage of glucosamine. This could impart inappropriate effect on the health insurance finance, and it is deemed that additional policy determination on whether health insurance finance should be provided for the clinically insufficient effectiveness is needed.

The research results from neutral research institutions without interest relationship with the relevant issues could be the foundation for the objective basis for such policy determination. In the case of overseas countries, it has been stipulate that the HTA evaluation results of NICE of England must be reflected onto the National Health Services (NHS) within 3 months. In addition, similar institutions in

Germany, Australia, Canada, Thailand and Sweden, etc also has the mechanism through which the research results are being fully reflected systematically (refer to the appendix).

Although the research related to the effectiveness of glucosamine that was announced by the National Evidence-based Health Care Collaborating Agency in 2009 was carried out for this purpose, the outcome of the research was not linked to the administrative aspect of the Agency. Although it did cause reduction in the revenue from sales of glucosamine in the market, it did not have sufficient effect on the policy decision such as cessation of sales of and payment of health insurance for administration of glucosamine. Therefore, it is deemed that systematic mechanism for stipulating of the research results of such neutral institutions on to policies in the future is necessary.

요약문

연구배경

국내에서 건강기능식품 및 의약품으로 사용되고 있는 글루코사민은 현재(2011년 9월) 35개(황산염 글루코사민)의 제품이 의약품으로 허가되어 있으며(식약청, 2010), 건강보험심사평가원(2009)자료에 따르면 황산염 글루코사민의 건강보험 EDI(Electronic Data Interchange) 청구액은 연간 최소 80억원에 이르는 것으로 추정된다.

그러나, 국외의 경우, 이탈리아, 영국(이상 전문의약품), 독일, 한국, 대만, 태국 등(이상 일반의약품)에서 의약품으로 허가되어있으나, 급여로 인정되는 국가는 한국, 대만, 태국 등에 불과하다. 게다가, 국내에서는 별도의 기준 없이 식약청 허가사항에 준해 급여하고 있으나, 대만에서는 엄격한 기준에 의해 급여되고 있으며 태국에서는 최근 보험급여에서 제외하려는 시도중에 있다.

한국보건 의료연구원에서는 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 2009년 12월 '골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과' 임상적 효과에 대해 근거 없음을 발표한바 있으며, Wandel 등(2010)의 연구에서도 임상적 관점에서 인정할 만한 효과는 없다고 발표한바 있다. 그럼에도 불구하고 글루코사민은 여전히 건강기능식품뿐 아니라 의약품으로 인정되고 있으며, '경증에서 중등도의 골관절염'환자를 대상으로 성인의 경우 1회 500mg을 1일 3회 6주간 복용할 경우 건강보험에서 급여로 인정되고 있어, 건강보험급여의 적절성 여부 및 소비자 혼란 등 사회적 논란이 계속되고 있다.

이에, 한국보건 의료연구원에서는 기존 보고서인 '골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과'(한국보건 의료연구원, 2009)의 후속연구로 글루코사민의 임상적 효과에 대한 현재근거를 재평가하였다.

연구방법

본 연구는 한국보건 의료연구원의 신속근거평가프로그램인 RAPID를 통해 신속 체계적 문헌고찰방법으로 수행되었으며, 동 연구원의 2009년 보고서와 기존 보고서 이후 출판된 문헌을 토대로 검토하였다. 기존 보고서와 문헌검색데이터베이스, 검색전략, 선택배제기준, 자

료추출형식등은 기존보고서와 동일하게 따랐으며, 현존하는 문헌검토를 위해 Ovidmedline, Embase, Cochrane library(Cochrane systematic reviews database, DARE, NHS EED, HTA database포함), CRD database, Pubmed, CCTR, koreamed를 이용하여 2011년 8월 22~23일 검색을 완료하였다. 선택기준은 골관절염환자에서 글루코사민의 임상적 효과성을 보고한 무작위임상시험연구와 체계적 문헌고찰 연구로 하였으며, 문헌선택과 정과 자료추출 및 질평가는 2명의 연구자에 의해 독립적으로 수행된 후 토의하여 합의를 이루었다.

연구결과

기존 보고서 이후 추가된 무작위임상시험연구는 총 2편(Chopra et al 2011; Sawitzke 2011)이었으나, Chopra 등(2011)의 연구는 결과값이 그래프로 제시되어 있어 표준편차를 추출할 수 없어 기존 보고서와 통합한 추가메타분석에는 Sawitzke 등(2011)의 연구만 추가하였다. 추가메타분석을 통한 글루코사민의 임상적 효과를 의료결과별로 기술하면 다음과 같다.

통증감소효과

- 글루코사민의 임상적 효과(염산염 글루코사민 + 황산염 글루코사민)

연구비출처에 따른 하위집단분석 결과, industrial funding을 받아 수행된 연구(10편)에서 글루코사민 통증감소효과의 통합 추정치는 SMD -0.44(95% CI -0.73, -0.16)로 위약에 비해 효과적이었으나, $I^2 = 78\%$ 로 이질적이었고, non-profit funding을 받아 수행된 연구(6편)는 SMD -0.01(95% CI -0.11, 0.09), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

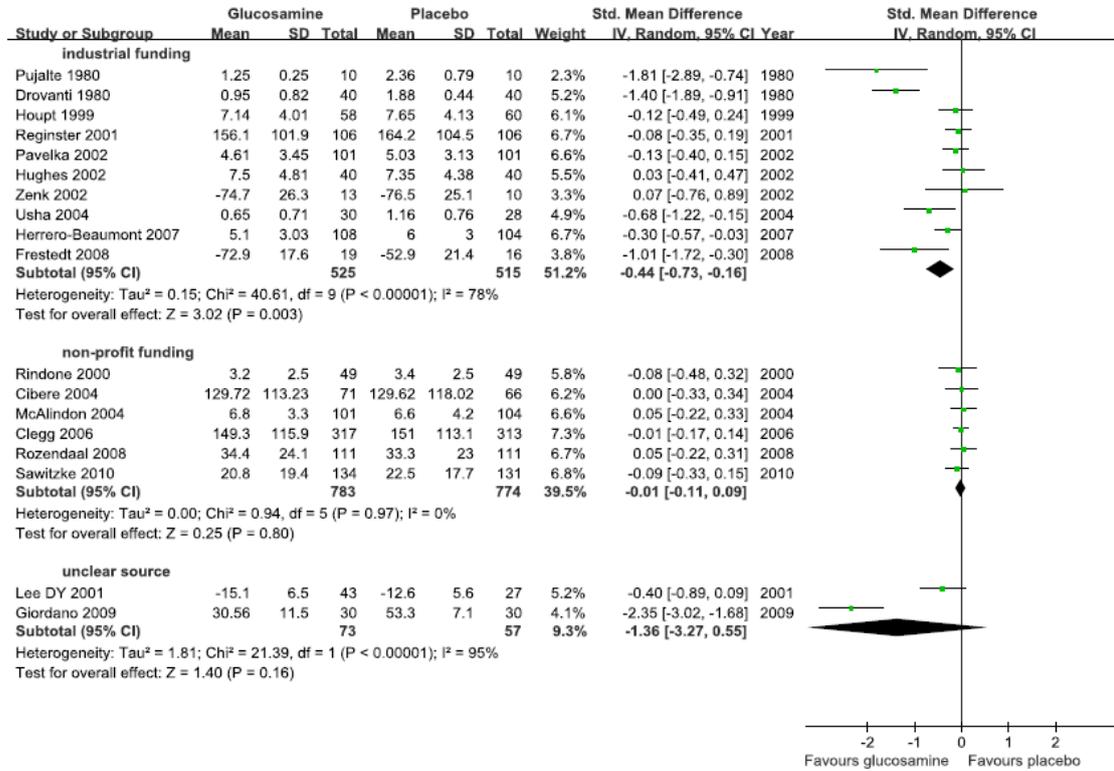


그림 1. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 통증감소 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 하위집단분석결과, 배정은폐가 적절히 수행된 연구(11편)의 통합추정치는 SMD -0.06(95% CI -0.14, 0.03), $I^2 = 0\%$ 로 효과 없었으며, 이에 반해 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(7편)는 SMD -1.05(95% CI -1.65, -0.46)로 위약과 비하여 효과적이었으나, $I^2 = 87\%$ 로 이질적이었다.

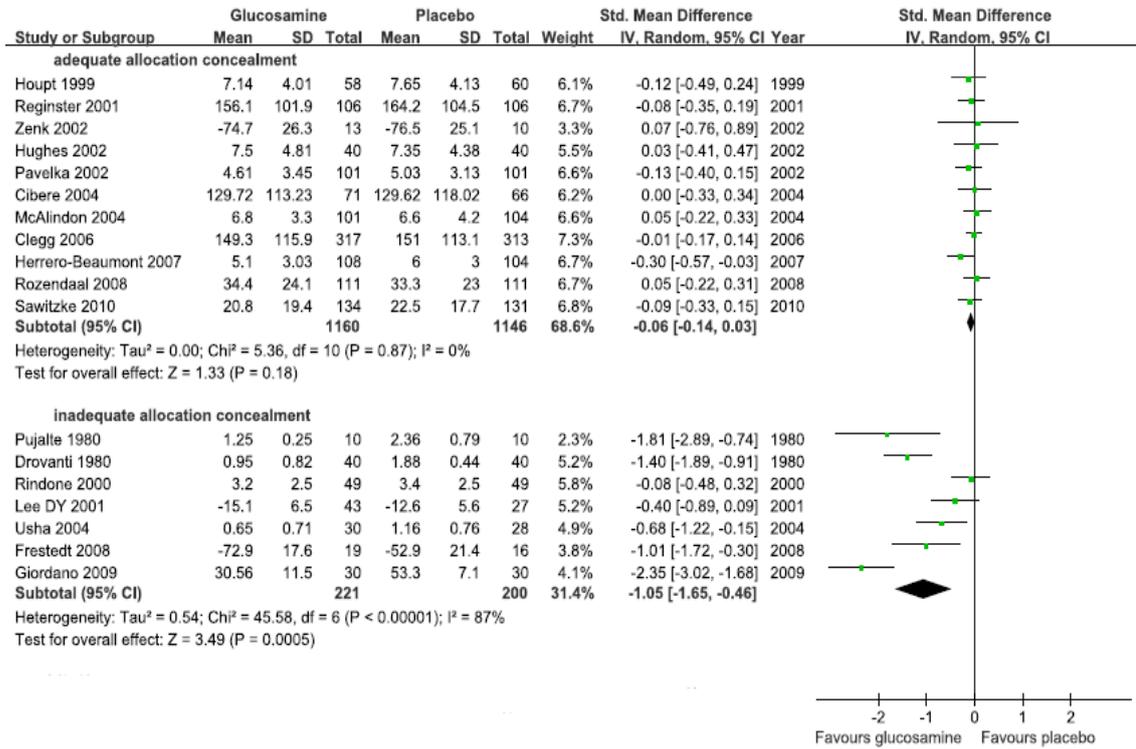


그림 2. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 통증감소 효과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

- 황산염 글루코사민의 임상적 효과

황산염 글루코사민의 임상적 효과만을 분석한 결과는 기존 보고서 이후 추가된 문헌이 없었기 때문에 기존 보고서 결과와 동일하며 다음과 같다.

연구비출처에 따른 하위집단분석 결과, industrial funding을 받아 수행된 연구(9편)의 통합 추정치는 SMD -0.51(95% CI -0.84, -0.18)로 위약에 비해 효과적이었지만, $I^2 = 80.7\%$ 로 이질성을 보였고, non-profit funding을 받아 수행된 연구(3편)는 SMD 0.01(95% CI -0.18, 0.19)로 위약과 효과 차이가 없었으며, $I^2 = 0\%$ 였다.

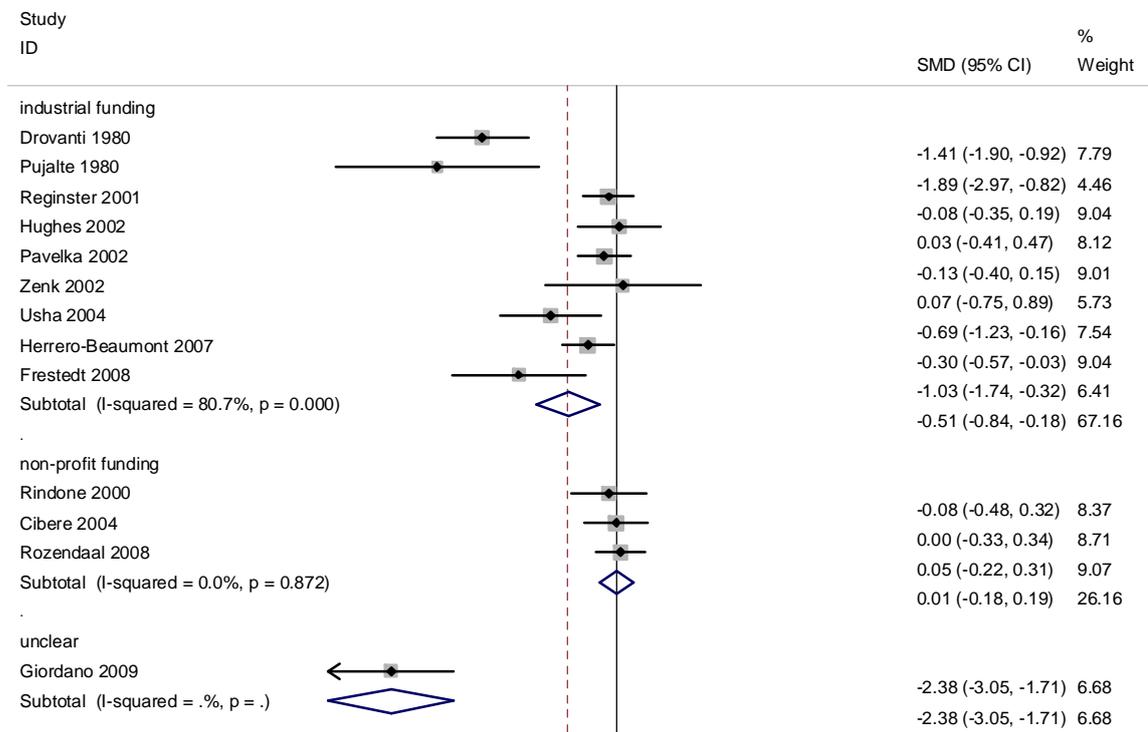


그림 3. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증감소 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 하위집단분석을 수행한 결과, 배정은폐가 적절히 수행된 연구(7편)의 통증감소효과는 통합 추정치 SMD -0.08(95% CI -0.20, 0.04)로 위약과 효과 차이가 없었고, $I^2 = 0\%$ 였다. 이에 반해 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(6편)의 SMD -1.21(95% CI -1.91, -0.50)로 위약과 비하여 통증 감소에 효과적이었으나, $I^2 = 88.5\%$ 로 이질적이었다.

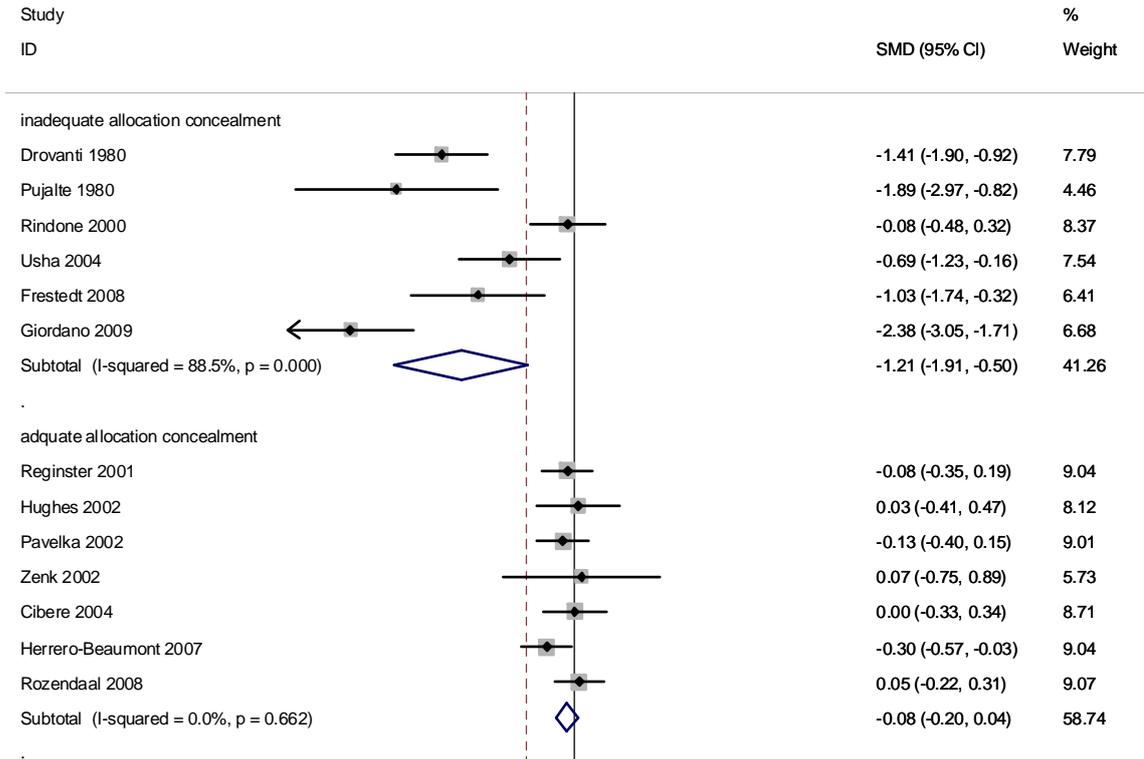


그림 4. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증감소 효과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

관절기능향상효과

- 글루코사민의 임상적 효과(염산염 글루코사민 + 황산염 글루코사민)

연구비출처에 따라 하위집단분석을 수행한 결과, Industrial funding을 받아 수행된 연구(9편)의 글루코사민의 관절기능 향상 효과에 대한 통합 추정치는 SMD -0.17(95% CI -0.29, -0.06), $I^2 = 6\%$ 로 위약에 비해 효과적이었으나, non-profit funding을 받아 수행된 연구(5편)의 SMD -0.06(95% CI -0.17, 0.04), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었다.

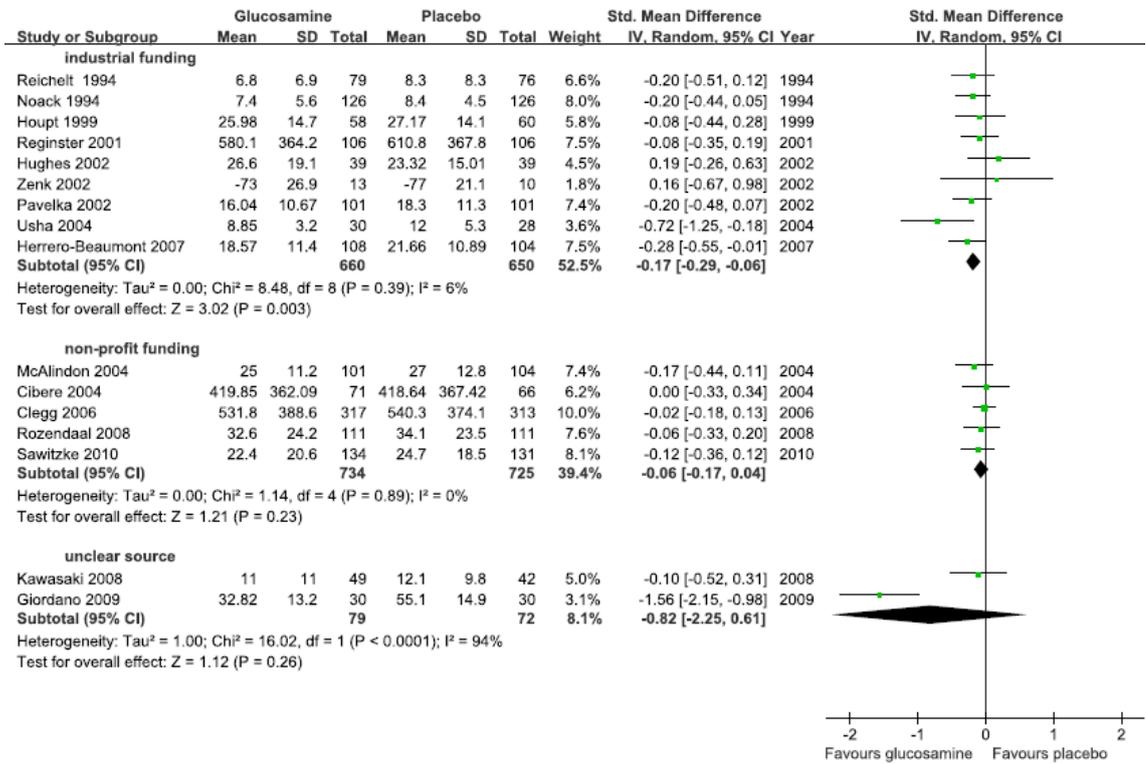


그림 5. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 기능향상 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 하위집단분석을 수행한 결과, 배정은 폐가 적절히 수행된 연구(11편)의 글루코사민의 관절기능향상 효과에 대한 통합추정치는 SMD -0.10(95% CI -0.18, -0.01), $I^2 = 0\%$ 로 통계적으로 매우 작은 효과를 보였으나, 대부분 임상적으로는 effect size가 0.5이상 되어야 의미를 두게 되므로 임상적인 큰 의미는 없는 차이로 판단된다. 또한, 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(7편)는 SMD -0.50(95% CI -0.91, -0.09)로 위약과 비하여 기능향상에 효과적이었으나, $I^2 = 82\%$ 로 이질적이었다.

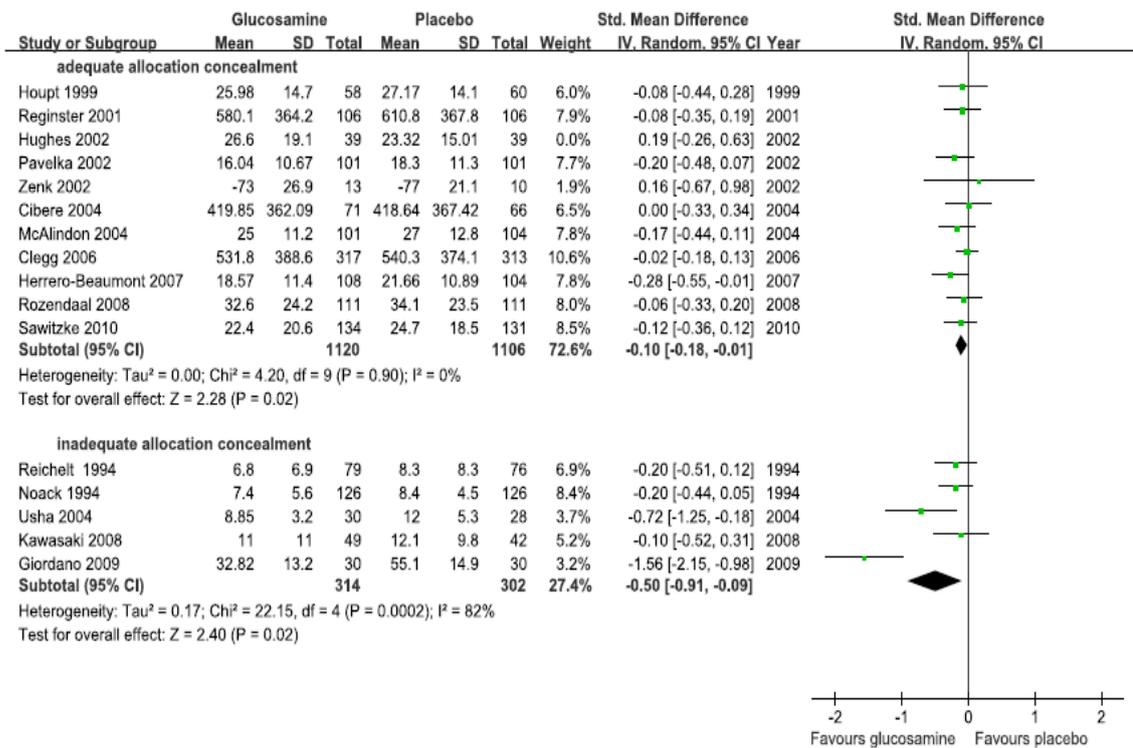


그림 6. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 기능향상 효과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

- 황산염 글루코사민의 임상적 효과

황산염 글루코사민의 임상적 효과만을 분석한 결과는 기존 보고서 이후 추가된 문헌이 없었기 때문에 기존 보고서 결과와 동일하며 다음과 같다.

연구비출처에 따른 하위집단분석 결과, industrial funding을 받아 수행된 연구(8편)의 통합 추정치는 SMD $-0.18(95\% \text{ CI } -0.30, -0.07)$ 로 위약에 비해 효과적이었고 $I^2 = 16.7\%$ 였다. 또한, non-profit funding을 받아 수행된 연구(2편)는 SMD $-0.04(95\% \text{ CI } -0.24, 0.17)$ 로 위약과 효과 차이가 없었으며, $I^2 = 0\%$ 였다.

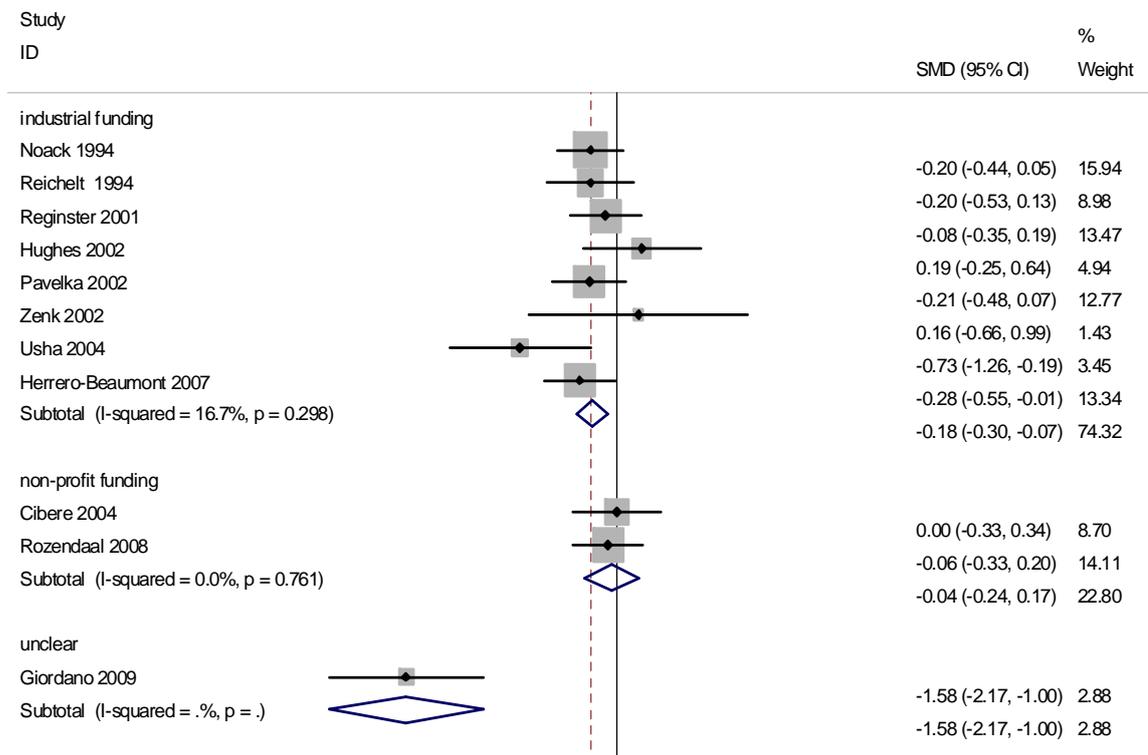


그림 7. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능향상 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 하위집단분석을 수행한 결과, 배정은 폐가 적절히 수행된 연구(7편)의 통합 추정치는 SMD -0.10(95% CI -0.22, 0.02), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었고, 이에 반해 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구 (4편)의 SMD는 -0.62(95% CI -1.14, -0.10)로 위약과 비교하여 기능 향상에 효과적이었으나, $I^2 = 85.9\%$ 로 이질적이었다.

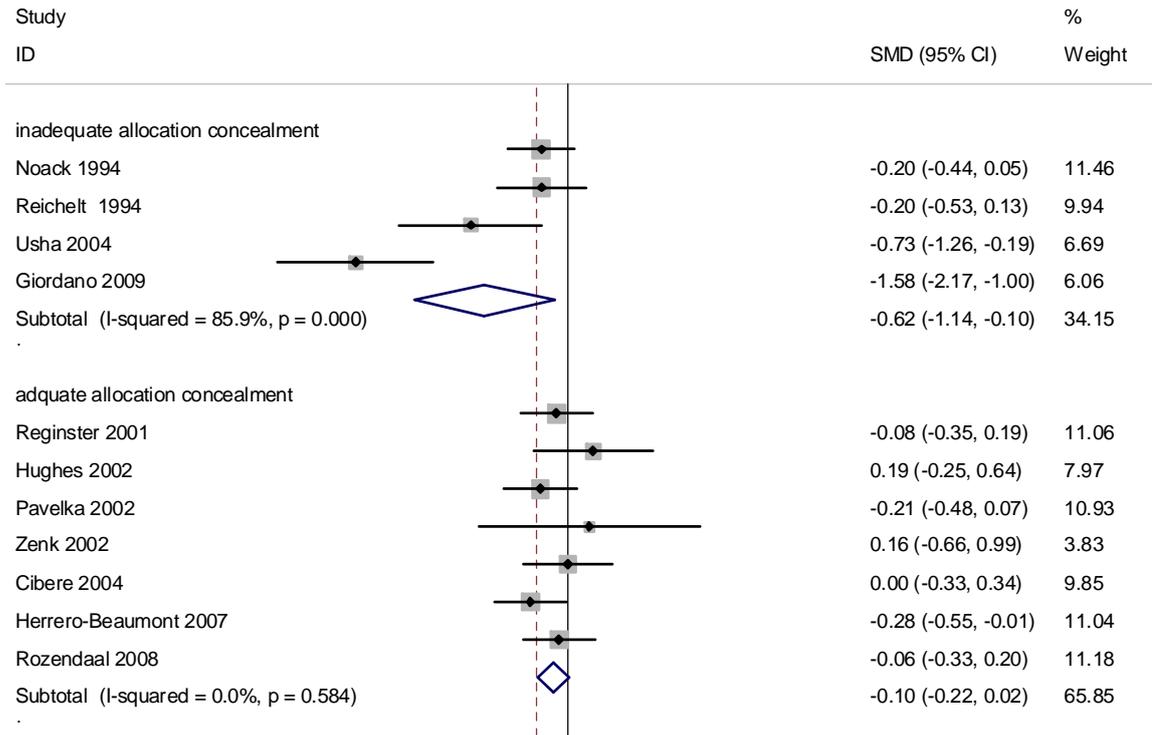


그림 8. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능향상 효과

결론

골관절염환자에서 글루코사민의 임상적 효과는 기존 보고서 및 추가 문헌을 통해 분석해 본 결과 위약과 비교하여 통증 감소, 관절기능 향상에 효과가 있는 것으로 나타났으나 결과에 일관성이 없었다. 하위집단분석시 글루코사민 제조사에 의해 연구비를 지원받지 않은 연구에서는 통증 감소와 기능 향상에 일관되게 효과가 없었다. 또한, 연구시작시점에 연구자로 하여금 연구 참여자가 어떤 치료그룹에 할당되었는지 모르게 이루어진 배정은폐가 적절했던 연구에서 글루코사민은 통증감소 효과가 없었으며, 관절기능향상에서는 통계적으로 매우 작은 효과(SMD -0.10(95% CI -0.18, -0.01) $I^2 = 0\%$)를 보였으나 effect size가 0.5미만으로 임상적으로 의미있는 효과라고 보기는 어려웠다.

특히 국내에서 의약품으로 허가되어 급여로 인정되고 있는 황산염 글루코사민의 경우 임상적효과를 검토한 결과, 기존보고서 외에 추가된 문헌이 없었으므로 기존 보고서 결과를 그대로 인용하면 다음과 같다. 황산염 글루코사민은 위약과 비교시 제조사에 의해 연구비를 지원받지 않은 연구, 배정은폐가 적절히 이루어진 연구에서는 통증감소, 관절기능향상에 일관적으로 효과차이가 없었다.

본 연구보고서는 한국보건 의료연구원의 RAPID program을 통해 짧은 시간내 신속하게 검토되어졌으므로 엄격성면에서 다소 부족한 부분이 있을 수 있으며 그로 인한 비돌림 위험을 배제할 수 없다. 추후 필요시 완전한 체계적 문헌고찰 혹은 기존의 체계적 문헌고찰의 활용한 체계적 문헌고찰(using existing systematic review)에 의해 보완되어질수 있을 것이다.

제언

본 연구에서는 여전히 논란중에 있는 글루코사민의 임상적 효과를 재평가하여 현재 문헌적 근거를 종합하였으며, 배정은폐가 적절한 연구, 제조사로부터의 연구비지원이 없는 연구에서 글루코사민은 통증 및 관절기능향상에 있어 임상적으로 의미있는 효과가 없었다.

국내에서는 글루코사민이 건강기능식품뿐 아니라, 급여 일반의약품으로 인정되고 있으나, 전 세계적으로 급여로 인정하고 있는 국가는 한국, 대만, 태국에 불과한 상황이다. 이는 건

강보험재정에 부적절한 영향을 미칠수 있으며 임상적으로 충분하지 않은 효과를 위해 건강 보험재정이 지원되어야 하는지는 추가적인 정책적 판단이 필요할 것으로 사료된다.

이러한 정책적 판단의 객관적 근거는 관련이슈와 이해관계가 없는 독립적인 연구기관에서의 연구결과가 토대가 될수 있다. 국외의 경우, 영국 NICE의 HTA 평가 결과가 3개월 내 NHS(National Health Services)에서 반영하도록 명문화되어 있으며, 이밖에 독일, 호주, 캐나다, 태국, 스웨덴 등의 유사기관에서도 제도적으로 연구 결과물을 반영하는 장치가 마련되어 있다(부록 7.7).

지난 2009년 한국보건 의료연구원에서 발표한 글루코사민의 효과와 관련된 연구는 이런 취지로 시행되었으나, 연구결과가 행정적인 부분과의 연결이 잘 이루어지지 않았었다. 물론 실제 시장에서의 매출 감소 등의 영향은 있었지만, 판매중지, 비급여로의 전환 등과 같은 정책적 결정까지 미치지 못했다. 따라서, 국내에서도 이러한 독립적인 연구기관의 연구결과를 사후 어떻게 정책에 반영할지 명문화하는 제도적 장치가 필요하다고 판단된다.

1. 서론

1.1. 연구배경 및 필요성

골관절염(osteoarthritis)은 관절내 연골의 약화로 통증과 기능적 제한을 초래하는 질환으로 단일질환으로서는 본인인지 유병률이 가장 높은 만성질환이다.

이는 국소적인 관절에 점진적인 관절연골의 소실 및 그와 관련된 2차적인 변화와 증상을 동반하는 질환으로 예전에는 노화과정과 퇴화에 의한 퇴행성 관절질환(degenerative joint disease, DJD)이라 여겼으나, 최근에는 단순 노화뿐 아니라 관절연골의 다른 변화가 동반되는 질환으로 밝혀짐에 따라 골관절염(osteoarthritis, OA)이라 한다(민병현 등 2009).

골관절염에 대한 약물치료로는 주로 진통제와 비스테로이드성 진통소염제(NSAID)가 사용되었으나, 심각한 위장장애와 심혈관 부작용 발생의 문제가 대두되면서, 글루코사민, 콘드로이틴과 같은 지효성 증상 개선제(symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis : SYSADOA)로 연골손실을 개선하려는 시도가 있어왔다.

글루코사민의 경우 국내에서는 2004년부터 건강기능식품 및 의약품으로 사용되고 있으며, 시장규모는 연간 3000억원, 전세계 시장은 약 2조4000억원 규모에 달하는 것으로 알려져 있다. 건강기능식품은 수입제품을 포함해 국내에서만 약 350여 개 이상 제품이 출시됐으며 의약품으로는 30여 개 제품이 시판되고 있는 상태다.

그러나, 글루코사민의 효과에 대한 일관적이지 않은 연구결과들이 발표됨에 따라 이에 대한 유효성에 문제가 제기되었고, 끊이지 않는 효능 논란으로 소비자들은 혼란을 겪고 있다.

이에 한국보건 의료연구원에서는 2009년 12월 '골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과'에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 임상연구 37건을 통합 분석한 결과, 임상적 효과에 대한 근거가 없으며, 글루코사민사용 실태조사시 40세 이상 성인 10명 중 3명이 복용한 적이 있는 것으로 조사되었고, 특히 황산염 글루코사민은 2008년 기준 94억원 가량이 건강보험 EDI(electronic data interchange)를 통해 청구된 것으로 보고한바 있다. 또한 브리티시 메디컬 저널(BMJ)에 실린 Wandel 등(2010)의 연구에서도 기존 문헌 10편(대상자 3803명)의 연구결과를 종합분석하여 글루코사민 투약시 임상적 관점에서 인정할 만한 효과는 없다고 발표한바 있다.

그러나 식품의약품안전청은 의약품 재평가를 통해 황산염 글루코사민(총 35품목)은 '경

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

중에서 중등도의 골관절염 환자를 대상으로 성인의 경우 1회 500mg을 1일 3회 6주간 복용할수 있다고 결론 내린바 있고(부록 7.6), 건강기능식품으로서의 글루코사민에 대한 재평가도 예정중인 것으로 발표한바 있다. 현재 국내에서는 식약청 평가를 토대로 허가된 범위내에서 의약품으로서 보험급여가 인정되고 있으며, 건강기능식품으로도 사용되고 있어, 글루코사민의 효과에 대한 사회적 논란 및 소비자들의 혼란, 건강보험 보장성 범위등에 대한 논란 등은 계속되고 있다.

따라서, 한국보건 의료연구원에서는 기존 보고서인 '골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과'(한국보건 의료연구원, 2009)의 후속 연구 일환으로 글루코사민의 유효성에 대한 현재근거를 재평가하였으며, 기존 보고서와 기존 보고서에 포함되었던 문헌(2008년) 이후부터 현재까지의 문헌을 토대로 본 연구원의 신속근거평가프로그램인 'RAPID'를 통해 신속 체계적 문헌고찰방법으로 수행하였고, 기존 연구진의 자문을 받을 예정이다.

1.2. 연구목적

본 연구의 목적은 기존 보고서를 토대로 신속한 체계적 문헌고찰을 통해 골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과에 대한 현재시점에서 시간대비 최상의 근거를 제공함에 있다.

2. 선행연구 및 현황

2.1. 기존보고서 (한국보건의료연구원, 2009) 요약

연구배경

연골 구조의 성분으로 구성된 글루코사민은 우리나라에서 급여 의약품 및 건강기능식품으로 사용되고 있다. 기존에 출판된 체계적 문헌고찰 결과들은 서로 상반적인 결과를 보였고, 사회적으로도 글루코사민의 유효성 논란은 계속되어왔다. 따라서 본 연구에서는 골관절염 환자에서 글루코사민의 효과에 대해 체계적 문헌고찰을 통하여 글루코사민의 임상적 효과성에 대한 근거를 제공하고자 한다.

연구방법

임상적 효과성을 평가하기 위하여, 기존에 출판된 체계적 문헌고찰을 활용한 의료기술평가 방법론을 활용하였다. 현존하는 체계적 문헌고찰을 확인하기 위하여 Ovidmedline, Embase, Cochrane library(Cochrane systematic reviews database, DARE, NHS EED, HTA database포함), CRD database에서 2009년 8월 21일까지 검색하여, 연구 질문과의 관련성(relevance)에 대한 평가하였으며, 선택된 양질의 체계적 문헌고찰 연구 중 AMSTAR 질 평가 도구를 이용하여 moderate quality 이상의 체계적 문헌고찰을 최상의 사용가능한 근거(best available evidence)로 채택하였다. 추가로, 최상의 사용가능한 근거로 선택된 체계적 문헌고찰 이후에 출판된 국외 무작위임상시험연구를 Ovidmedline, Embase, Pubmed, CCTR을 이용하여 2009년 10월 28일까지 검색을 완료하였다. 또한, 한국어로 출판된 무작위임상시험연구를 검색하기 위하여 Koreamed, Kmbase, 국회도서관 등에서 2009년 9월 27일 검색을 완료하였다. 선택기준은 골관절염환자에서 글루코사민의 임상적 효과성을 조사한 무작위임상시험연구의 체계적 문헌고찰 연구이었다. 국내 문헌의 경우 무작위임상시험연구와 체계적 문헌고찰이었으며, 체계적 문헌고찰 이후에 출판된 추가로 검색된 일차 연구 역시 무작위임상시험연구이었다. 해당 문헌에서 치료 기간이 1개월 이상인 무작위임상시험연구에 대해 질평가와 자료 추출을 하였다. 문헌선택과정과 질평가 과정은 3명의 연구자에 의해 독립적으로 수행된 후 토의하여 합의를 이루었다. 자료추출은 1명의 연구자에 의해 수행 후 다른 연구자가 재검토하였다. 주요 의료결과는 통증 감소, 기능 향상이었다.

연구결과

체계적 문헌고찰에 포함된 무작위임상시험연구는 총 24편이었다. 위약과 비교된 글루코사민의 통증 효과에 대한 연구는 17편(연구대상자수: 2,462명), 기능 효과에 대한 연구는 15편(연구대상자수: 2,642명)이었다.

통증감소 및 기능향상에 대한 메타분석을 수행한 결과, 글루코사민은 위약에 비해 통증감소와 기능향상에 효과적인 것으로 보였으나, 통합된 효과 추정치는 이질성 검증에서 상당한 이질성을 보였다. 이질성에 대한 원인을 조사하기 위하여, 글루코사민의 성분명, 배정은폐의 적절성, 연구비 출처에 따라 하위집단분석을 수행한 결과는 다음과 같다.

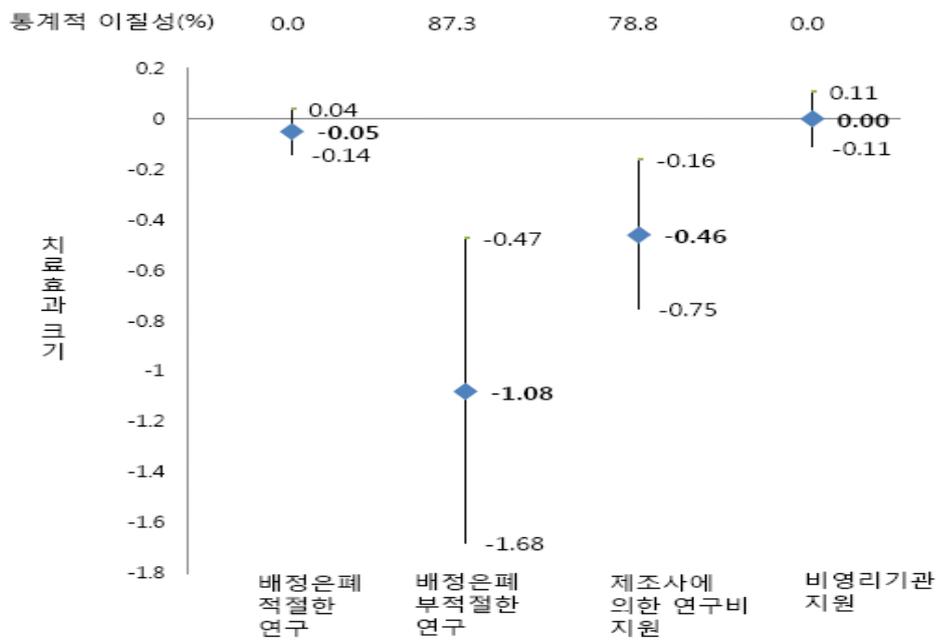


그림 9. 위약과 비교한 글루코사민의 통증감소에 미치는 효과에 대한 메타분석 결과 요약

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

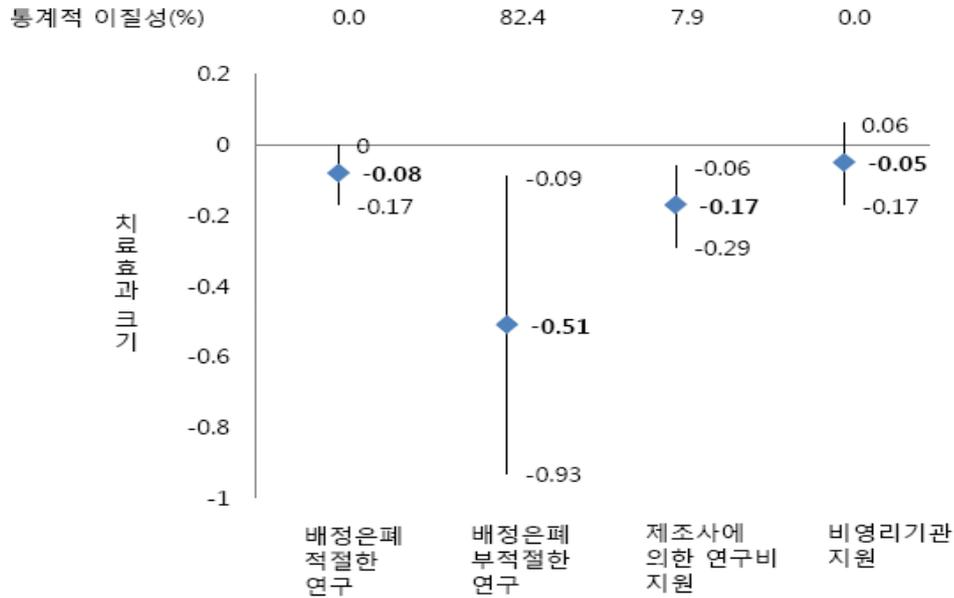


그림 10. 위약과 비교한 글루코사민의 기능향상에 미치는 효과에 대한 메타분석 결과 요약

위약과 비교한 글루코사민은 제조사가 아닌 비영리기관에서 연구비를 지원받아 수행된 연구와 배정은폐가 적절하게 수행된 질 높은 연구인 경우 위약에 비해 통증 감소와 기능 향상에 효과적이지 않았고 이질성 또한 해소되었다.

결론

골관절염에서 글루코사민은 체계적 문헌고찰을 통해 위약과 비교하여 통증 감소, 기능 향상에 효과가 있는 것으로 나타났으나 결과에 일관성이 없었다. 글루코사민 중 염산염 글루코사민은 골관절염에서 위약과 비교하여 효과가 있다는 근거가 없으며, 황산염 글루코사민은 통증 감소와 기능 향상에 일부 효과가 있는 것으로 나타났으나 결과에 일관성이 없었다. 연구시작 시점에 연구자로 하여금 연구 참여자가 어떤 치료그룹에 할당되었는지 모르게 이루어진 배정은폐가 적절했던 연구에서는 글루코사민은 통증감소와 기능향상에 일관되게 효과가 있었다는 근거가 없었다. 글루코사민 제조사에 의해 연구비를 지원받지 않은 연구에 있어서 글루코사민은 통증 감소와 기능 향상에 일관되게 효과가 없었다.

2.2. 국내·외 글루코사민 관련 급여현황

글루코사민이 전문의약품으로 허가된 국가는 이탈리아, 영국 등으로 모두 황산염 성분이었으며, 일반의약품으로 허가된 국가는 독일, 한국 등(이상 황산염), tm코틀랜드, 스웨덴, 아일랜드 등(이상 염산염)이다(표 1). 또한, 건강기능식품으로 허가된 국가는 독일, 일본, 미국, 캐나다, 오스트리아, 말레이시아, 싱가포르 등이 있으며, 황산염 성분과 염산염 성분이 혼재되어 있다.

표 1. 글루코사민 허가현황

의약품		건강기능식품
전문	일반	
글루코사민황산염 : 이탈리아, 영국	글루코사민황산염: 독일, 한국, 대만, 태국 글루코사민염산염: 독일, 이탈리아, 영국, 노르웨이, 오스트리아, 벨기에, 체코, 덴마크, 프랑스, 아일랜드, 이탈리아, 네덜란드, 폴란드, 포르투갈, 스페인, 스웨덴, 아이슬란드 등	글루코사민 황산염/염산염 : 이탈리아, 영국, 독일, 한국, 미국, 캐나다, 노르웨이, 벨기에, 일본, 중국, 대만, 인도 등

이중 보험급여가 적용가능한 국가는 한국, 대만, 태국 등으로 대만에서는 표2와 같이 엄격한 기준을 적용하고 있으며, 태국에서는 최근 보험급여에서 제외하려는 시도중에 있다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

표 2. 글루코사민 관련 급여기준

한국	대만
<ul style="list-style-type: none"> ● 별도의 기준없이 식약청 허가사항에 준하여 급여 ● 약사법령에 의하여 허가 또는 신고된 사항의 범위 안에서 환자의 증상 등에 따라 필요 적절하게 처방 투여할 경우 보험급여가 인정되도록 되어 있음. ● '골관절염(퇴행성 관절질환)'에 성인의 경우 1회 500mg, 1일 3회 식전에 6주간 경구 투여. <p>(출처:건강보험심사평가원)</p>	<p>"Glucosamine sulfate" gets reimbursed in NHI. However, in order to use GS to treat patients with knee osteoarthritis, it should meet the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aged 60 or above; Ahlback stage between I and III 2. Symptom has lasted for 6 months or longer, Lequesne's severity index for knee OA a least 7 points 3. The reimbursed maximum dosage of glucosamine sulfate is 750mg, unless there is a need to increase and has permission for prior application. A treatment course is up to 12 weeks. 4. Assessment should be made at the end of the treatment course. 5. Only those with improvement can get reimbursement for another course (with a 3-month non-treatment window). No more than 2 courses of treatment is reimbursed. <p>(출처:대만 중앙건강보험국)</p>

국내에서 의약품으로 허가되어 있는 글루코사민 황산염은 총 35품목(식약청, 2011)이며, 심평원 자료(2009)를 토대로 글루코사민의 연간 EDI 청구액은 최소 80억원 이상으로 추정된다(표 3).

표 3. 국내 글루코사민중 오스테민캡슐 EDI 청구액

2009년			2008년 판매금액(원)	2007년 판매금액(원)
판매금액(원)	EDI청구액* (십만원)	처방비율 (판매대비)		
8,570,925,745	81,769	95.4%	8,897,309,376	8,804,770,266

*EDI청구액 : 심평원 발표 2009년 EDI 청구액 상위 1000대 의약품 현황내용

2.3. 국내외 글루코사민 관련 임상진료지침 현황

골관절염의 치료 목표는 통증을 조절하고 치료의 부작용을 최소화하면서 관절기능과 삶의 질을 개선하는데 있으며(대한슬관절학회 2010), 치료방법에는 비약물적요법, 약물요법, 수술적 방법등이 있다.

비약물적 요법으로는 환자교육, 체중조절, 운동치료, 온냉치료, 물리치료 등이 있으며, 약물요법으로는 acetaminophen, 비스테로이드성 항소염제(NSAIDs), COX2-inhibitor 등이 있다. NSAIDs는 소화기계 및 혈액응고기전의 부작용으로 속쓰림, 위출혈 등을 유발할수 있어, 장기투여시 신증을 기해야 하며, COX2-inhibitor는 소화기계의 부작용을 줄이기 위해 사용되며 대표적으로 세레브렉스가 있다. 그밖에 연골의 파괴방지와 생성에 관여하는 질병완화 골관절염 치료제로 글루코사민과 콘드로이틴 설페이트가 있으며, 글루코사민은 염증을 줄이고 연골세포의 증식을 촉진하며 콘드로이틴 설페이트는 연골의 내구성과 탄성을 향상시키는 작용을 한다고 알려져 있으나, 골관절염환자에서의 효과는 아직 논란중이다.

수술요법으로는 활막절제술, 골극제거술, 관절성형술, 관절고정술 등이 있으며, 극심한 통증과 질병이 계속 진행되어 관절의 변형과 불안정성 초래로 일상생활을 할수 없을 경우 적용한다.

이중 글루코사민의 치료에 대한 국내외 지침이나 가이드라인은 다음과 같다.

대한 슬관절학회 슬관절 골관절염 치료지침(2010)에 따르면, “골관절염 환자의 관절통증 경감에 있어 글루코사민과 황산 콘드로이틴의 효과가 있다는 일부 보고가 있으나 권장하지는 않는다”고 되어 있으며 권고등급 B(A~F 다섯단계로 구분되며 B는 제안하다(suggest), 권고정도 81(75-90; 권고정도는 1~100의 숫자로 표시됨)이다.

미국 정형외과학회(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)의 지침에도 글루코사민과 콘드로이틴은 무릎 골관절염의 치료에 처방되서는 안된다고 되어 있다. 글루코사민과 콘드로이틴은 pharmacies, grocery stores, and health food stores에서 OTC로 판매되는 영양보조제(nutritional supplements)로, 6개의 RCT를 통해 분석해 본 결과 임상적 유의한 효과는 없으며 반면 해로운 효과도 없는 것으로 발표하고 있다(Richmond 2009).

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

American College of Rheumatology guidelines에도 the National Institutes of Health Glucosamine/ Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)의 연구결과에 따라 글루코사민 또는 콘드로이틴의 사용을 옹호하지 않는 것으로 밝히고 있다.

대만의 중앙건강보험국(The Bureau of National Health Insurance, BNHI)에서도 최근 Wandel(2010)의 연구에서 보고된 문헌을 바탕으로 대만의약품평가센터(center for drug evaluation, CDE)와 HTA에 검토를 요청하였고, 그 보고서는 준비중에 있다.

Zhang 등(2010)이 발표한 국제 골관절염학회(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)의 hip과 knee 골관절염 관리를 위한 권고에서도 2008년에는 슬골관절염환자에서 증상완화에 효과가 있을 것이라고 기술되어 있었으나, 2010년 update 시에는 추가된 문헌의 분석에 따라 증상완화에 대한 효과가 감소했으며, 문헌의 이질성이 크고 출판편향의 근거가 강했음을 언급하고 있다.

표 4. 글루코사민 관련 진료지침/가이드라인

국내	<p>대한 슬관절학회 슬관절 골관절염 치료지침(2010)</p>	<p>“골관절염 환자의 관절통증경감에 있어 글루코사민과 황산 콘드로이틴의 효과가 있다는 일부 보고가 있으나 권장하지는 않는다”고 되어 있으며 권고등급 B(A~F 다섯단계로 구분되며 B는 제안하다(suggest), 권고정도 81(75-90; 권고정도는 1~100의 숫자로 표시됨).</p>
국외	<p>미국 정형외과학회 (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)</p>	<p>레벨 1수준(RCT)의 자료를 근거로 글루코사민과 콘드로이틴은 무릎 골관절염의 치료에 처방하지 않는 것을 권고하고 있음. 글루코사민과 콘드로이틴은 pharmacies, grocery stores, and health food stores에서 OTC로 판매되는 영양보조제(nutritional supplements)로, 6개의 RCT를 통해 분석해본 결과 임상적 유의한 효과는 없으며 반면 해로운 효과도 없는 것으로 발표하고 있음(Richmond 2009)</p>
	<p>American College of Rheumatology guidelines</p>	<p>Glucosamine/ Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)의 연구결과에 따라 글루코사민 또는 콘드로이틴의 사용을 옹호하지 않음</p>
	<p>대만의 중앙건강보험국</p>	<p>최근 BMJ에서 보고된 문헌(W몽디 et al, 2010)을 바탕으로 대만의약품평가센터(center for drug evaluation, CDE)와 HTA에 검토를 요청하였고, 그 보고서는 준비중</p>
	<p>국제 골관절염학회 (Osteoarthritis Research Society International, OARSI)</p>	<p>hip과 knee 골관절염 관리를 위한 권고에서 2008년에는 슬골관절염환자에서 증상완화에 효과가 있을 것이라고 기술되어 있었으나, 2010년 update시에는 추가된 문헌의 분석에 따라 증상완화에 대한 효과가 감소했으며, 문헌의 이질성이 크고 출판편향의 근거가 강했음을 언급</p>

이와같이 국내외 진료지침이나 가이드라인에서 골관절염의 치료에 글루코사민은 권장되지 않고 있는 실정이다.

3. 연구방법

3.1. 개요

본 연구는 한국보건 의료 연구원의 신속 근거 평가 프로그램인 'RAPID'를 통해 신속 체계적 문헌 고찰 방법으로 수행되었다. 'RAPID'는 rapid assessment and production of high quality information demanded program 의 약어로 기존 연구 결과를 신속하고 체계적으로 평가하여 보건 의료 관련 의사 결정에 도움이 되는 과학적 근거 제공을 위해 구축된 프로그램이다.

또한, 본 연구는 2009년 '골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과'(한국 보건 의료 연구원, 2009)에 대해 수행된 바 있기 때문에, 문헌 검색 데이터베이스, 검색 전략, 출판 형태, 연구 유형, 언어 제한, 문헌 선택 기준, 질 평가 도구, 자료 추출 형식 등의 연구 방법을 기존 보고서와 동일하게 따랐으며, 기존 보고서(2009)에 포함된 문헌 이후부터 현재까지 출판된 문헌을 토대로 평가하였다.

3.2. 문헌 검색 데이터베이스

3.2.1. 국내

국내 문헌은 코리아메드 1개의 데이터베이스를 이용하여 검색하였으며, 검색은 2011년 8월 22일~23일에 완료하였다.

- 코리아메드 <http://www.koreamed.org>

3.2.2. 국외

국외 문헌은 기존 보고서에서 사용한 아래에 기술된 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였으며 문헌 검색 전략도 SR과 RCT 검색을 구분하여 동일하게 적용하였다. 다만, 글루코사민과 콘드로이틴의 출판 양상을 파악하고자 각각 구분하여 검색하였다. 검색은 2011년 8월 22일~23일에 완료하였다.

- MEDLINE <http://ovidsp.ovid.com/>
- EMBASE <http://ovidsp.embase.com/>
- Pubmed <http://pubmed.com/>

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

- Cochrane Library database(CDSR, DARE, CCTR, HTA) <http://www3.interscience.wiley.com/>
- CRD database <http://york.ac.uk/inst/crd/>

3.3. 문헌검색전략

3.3.1. PICO

3.3.1.1. 대상환자(Patient)

골관절염 환자(OA)

- 무릎(knee)
- 엉덩이(hip)
- 손(hand)

3.3.1.2. 중재법(Intervention)

글루코사민치료(glucosamine treatment)

- 황산글루코사민(glucosamine sulfate)
- 염산글루코사민(glucosamine hydrochloride)

3.3.1.3. 비교치료법(Comparators)

위약(placebo)

3.3.1.4. 결과변수(Outcomes)

통증 감소
기능 향상
부작용

3.3.2. 검색어

검색어는 본 연구가 기존 연구의 후속연구이므로 검색의 일관성을 유지하기 위하여 기존 보고서에 수립된 국내외 각 데이터베이스의 검색전략을 그대로 적용하였다. SR과 RCT 문헌을 각각 검색하기 위해 적용한 검색필터(SIGN, Cochrane, Shojania 연구(2001)에서 사용한 필터)들도 동일하게 사용하였다. 데이터베이스별 문헌검색현황은 부록에 자세히 기술하였다.

3.3.3. 출판형태

문헌은 각 학술지의 심의기준에 따라 동료 심사(peer-reviewed)를 거쳐 공식적으로 게재된(published) 경우만 포함하였다.

3.3.4. 연구유형

본 연구는 골관절염환자에서 글루코사민의 유용성을 규명하는 연구이다. 이러한 평가에서는 약제의 효과를 명확히 확인할 수 있는 RCT 문헌을 최상의 연구유형으로 간주하며, 기존 보고서에서도 RCT 및 RCT를 대상으로 한 체계적 문헌고찰을 평가에 포함하는 문헌선택기준으로 삼고 있어 본 연구에서도 이를 동일하게 적용하였다.

3.3.5. 언어제한

본 연구는 문헌을 검색하는 과정에서 언어를 제한하지 않았지만 연구 및 연구자의 현실적인 면을 고려하여 검색된 문헌을 선택하는 과정에서 영어 및 한국어로 기술된 문헌으로 국한하였다.

3.3.6. 문헌선택기준

본 연구의 문헌선택기준은 표5 와 같다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

표 5. 문헌의 선택기준

연구유형	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 골관절염 환자에서 글루코사민의 유효성과 부작용을 다룬 연구 ▪ RCT를 대상으로 한 체계적문헌고찰 연구 ▪ placebo comparative RCT ▪ single-blinded, double-blinded된 연구 ▪ 투여경로에 상관없이 글루코사민이 투여된 연구
대상환자	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18세 이상 성인으로 어느 부위든지 일차 또는 이차 골관절염 진단 환자 ▪ 턱관절 질환의 경우 배제
중재법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 유효성이나 부작용을 평가한 연구
의료 결과 측정	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 주요 의료결과로는 <ol style="list-style-type: none"> 1) 통증(pain assessed by WOMAC subscale, VAS, others), 2) 기능적인 평가 (function assessed by WOMAC subscale, Lequesne index), ▪ 부작용
기타	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 한국어, 영어로 제한 ▪ 초록 배제 ▪ 치료기간 4주 미만인 연구 배제

3.4. 문헌의 질평가

3.4.1. 질평가 도구

선택된 무작위 임상시험 연구의 질 평가 도구는 Cochrane Risk of Bias 도구를 이용하였다. 무작위 임상시험 연구에 대한 Cochrane Risk of Bias 도구는 6개의 평가영역으로 구성되며 각 영역별 세부 내용은 표6과 같다.

표 6. 질평가기준

평가영역	세부내용
무작위배정순서생성 (Sequence generation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 유사한 그룹을 만드는지의 여부를 평가하기 위해 할당 순서를 만들기 위해 사용된 방법은 충분히 상세하게 기술되어 있는가
할당 은닉 (Allocation concealment)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 할당(배정) 순서를 숨기기 위해 사용된 방법은 연구 참여 동안이나 연구 참여에 앞서 예측될 수 있는지를 결정하기 위해 충분히 상세하게 기술되어 있는가
연구 참여자, 연구자, 의료결과에 대한 맹검 (Blinding)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 환자가 받은 중재법이 어떤 것인지 아는 것으로부터 연구 참여자와 연구자가 모르게 하기 위해 사용된 모든 방법들을 기술하였는가. 의도된 맹검법은 효과적이었는지 여부와 관련된 정보를 제시해야 함

<p>의료결과 자료의 완결성 (Incomplete outcome data)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 분석으로부터 배제된 것과 탈락된 것을 포함하여, 각가그이 주요 의료결과에 대한 결과 자료의 완전성을 기술하라. 탈락과 배제 여부를 기술하고 각각의 중재그룹(전체 무작위화된 참여자와 비교된)에서의 수, 탈락/배제 이유, review authors에 의해 수행된 분석에서 재포함된 수
<p>선택적 의료결과 보고 (Selective outcome reporting)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 선택된 의료결과 보고의 가능성이 review authors에 의해 조사된 방법과 발견된 것을 기술하라. 연구 프로토콜이 접근가능하고, 연구에서 사전에 정의된 일차 그리고 이차 의료결과가 연구결과에서 보고되었는지를 확인
<p>다른 편향의 원인들 (Other sources of bias)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 도구에서 다른 영역들에서 다루어지지 않은 편향들에 대한 중요한 염려를 기술하라. 구체적으로 특별한 연구유형과 관련된 잠재적인 편향을 가졌는지, 데이터에 의존적인 과정으로 인해 연구가 조기 종료되었는지, baseline characteristic에서 심각한 차이가 있는지, 연구비 지원자의 부적절한 영향이 있는지 여부를 확인

3.4.2. 질평가 판정

Cochrane Risk of Bias 도구의 평가 판정은 각 평가항목의 비뚤림 위험이 낮을 경우 'Yes', 위험이 높을 경우 'No', 판정이 불확실할 경우 'Unclear'로 판단하였다. 판단기준에 대한 상세 내용은 Cochrane Handbook(8장; 'Assessing risk of bias in included studies)등을 참고하였다.

3.5. 자료추출

자료추출은 기존 보고서의 자료추출 형식을 참고하여, 표준화된 자료추출 형식을 이용하여 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 추출하였다. 연구에서 제시된 의료결과 측정값은 약제 치료기간의 끝에 측정된 결과값을 추출하였다. 따라서 반복 측정된 중간값은 분석에서 고려하지 않았으며 한 연구에서 ITT(intention-to-treat) 분석과 PP(per-protocol) 분석을 수행한 경우에는 ITT 분석에서의 결과값을 추출하였다. 이는 기존 보고서의 추출방식과 동일하며 불일치하는 추출 내용은 토의를 통해 합의하였다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

3.6. 분석방법

본 연구에서는 Revman 5.10¹⁾을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 통증감소와 기능효과에 대한 의료결과에 대한 효과 추정치는 연속형 변수이므로 의료결과 측정단위가 동일할 경우 mean difference(MD), 측정단위가 다를 경우 standardized mean difference(SMD)로 기술하였고, 부작용의 경우 이분형 변수이므로 risk ratio로 표현하였다. 그러나 주요 의료결과가 그래프로만 제시된 경우 측정값의 표준편차를 추출할 수 없는 제한으로 메타분석에 통합되지 못하므로 기술적으로 분석하였다.

1) <http://www.cc-ims.net/revman> (접속일자: 2011. 9. 1)

4. 연구결과

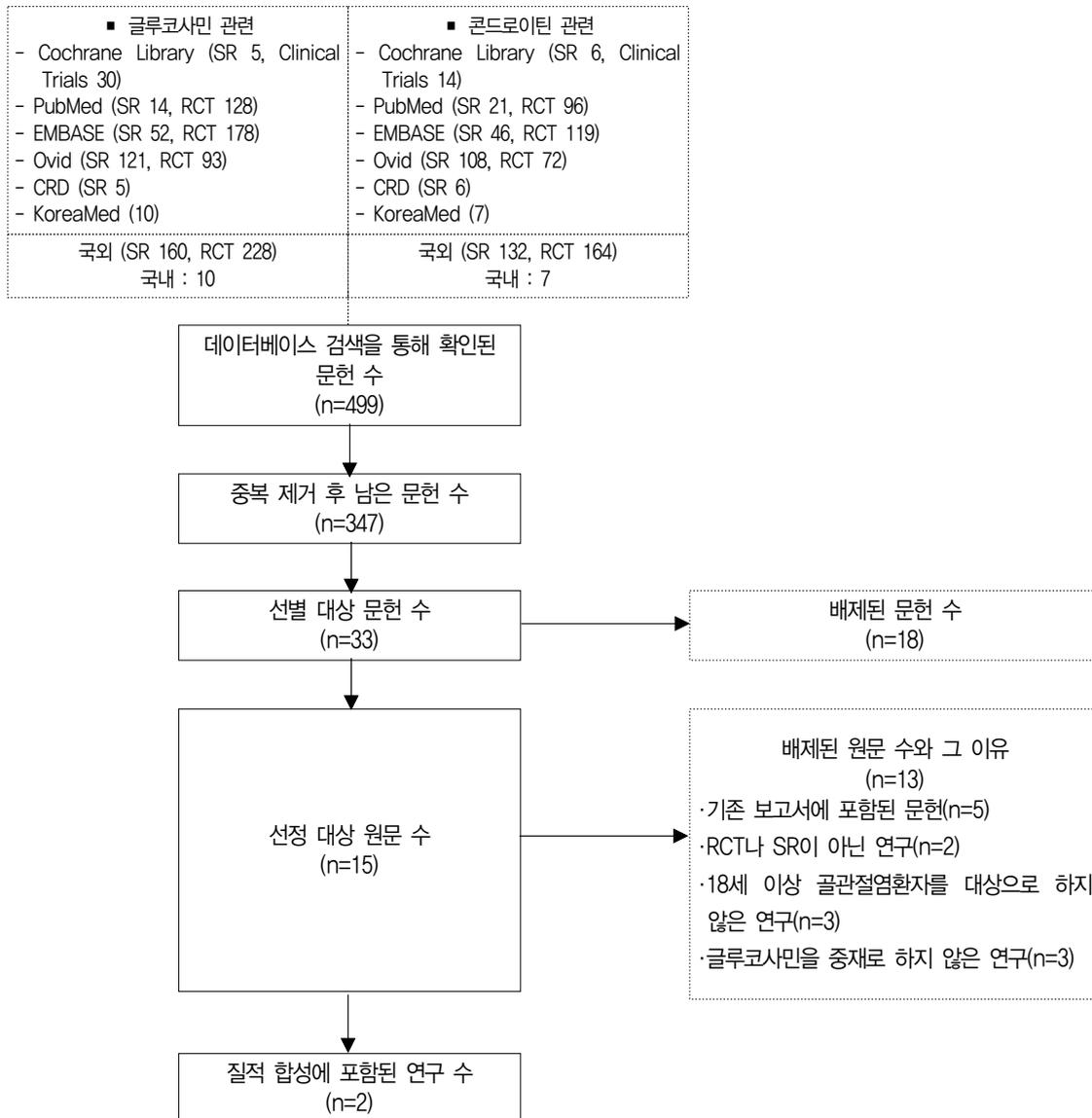
4.1. 개요

4.1.1. 문헌선택과정

문헌선택과정은 두 명의 연구자가 사전에 선정된 문헌선택기준에 따라 독립적으로 수행하여 합의를 통해 수행하였으며 논문 제목과 초록을 검토하여 1차 선택과정을 수행하였고 초록 및 전문을 통해 2차, 전문을 재검토하여 3차 선택과정을 수행하였다.

국외 데이터베이스는 Reference Manager 프로그램을 이용하여 기본적으로는 글루코사민과 콘드로이틴별로 각각 수행한 SR과 RCT 문헌의 중복여부를 조사하여 제거하였고, 이후 본 연구에서 가장 논란이 되는 부분은 글루코사민이므로 글루코사민 관련 문헌만 선택하여 검토하였으며, 국내 데이터베이스는 Excel 프로그램을 사용하여 문헌의 중복여부를 점검하였다.

검색전략에 따라 검색된 499개 문헌(국내 17, 국외 482) 중 중복 제거 후 문헌선택과정에 포함된 문헌은 347개였으며 1차 문헌선택과정시 제목과 초록으로 33개 문헌이 선택되었다. 2차 문헌선택과정시 초록과 전문을 검토하여 15개 문헌이 선택되었으며 3차 문헌선택과정시 전문을 재검토하여 2편의 문헌이 최종 선택되었다(국외 2). 선택배제기준에 따른 문헌선택과정 흐름도는 다음과 같다(그림 II).



4.1.2. 최종 선택 문헌

4.1.2.1. 일반적 특성

글루코사민의 임상적 효과 및 안전성을 평가하기 위해 기존 보고서(2009) 이후 추가로 선택된 문헌은 2편(Sawitzke 등, 2011; Chopra 등, 2011)이었으며, 연구의 일반적 특성

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

은 다음과 같다.

연구된 국가는 미국 1편(Sawitzke 등, 2011), 인도 1편(Chopra 등, 2011)이었으며, 두 편 모두 knee OA환자를 대상으로 하였고, 연구대상자수는 총 474명으로 중재군 167명, 대조군 307명이었다. 대상자의 평균연령은 54.0±7.7~56.9±9.8세였고, 중재법으로 황산염 글루코사민 관련연구 1편, 염산염 글루코사민 관련연구 1편이었다. 중재법의 투여경로는 두편 모두 경구투여였고, 1일 총 용량은 두편 모두 1500mg이었다.

두편 모두 placebo군과 비교하였으며, 의료결과로 통증감소 측정시 Sawitzke 등(2011)은 WOMAC pain scale(0-100)을 Chopra 등(2011)은 VAS(0-10)와 WOMAC pain scale(0-96)을 사용하였다. 관절기능향상 측정시 Sawitzke 등(2011)은 WOMAC pain function scale(0-100)을 Chopra 등(2011)은 WOMAC-DIFF(0-96)를 사용하였다.

부작용은 추적관찰기간동안 적어도 한번이상 보고된 부작용 사례의 환자수 등으로 보고되었다.

표 7. 선택된 문헌의 일반적 특성

연 번	1저자, 연도	연구 설계	연구 국가	환자	중재군	비교군	비고
1	Sawitzke, 2011	RCT	미국	knee OA(OA symptom평균기간 대략10년)	· glucosamine hydrochloride 1500mg 134명, 평균56.7± 10.5세 (F68.7%)	· placebo 131명, 평균56.9±9.8세 (F65.7%) · celecoxib 200mg 142명, 평균57.6± 10.6세(F65.5%)	
2	Chopra, 2011	RCT	인도	knee OA(OA symptom평균기간 대략4.7~5.9년)	glucosamine sulfate 1500mg 33명, 평균 54.2±8.1세	placebo 34명, 평균 54±7.7세	5가지 ayurvedic formulation 과 placebo, glucosamine sulphate와의 비교중 일부추출

4.1.2.2. 선택된 문헌의 비뚤림 평가

무작위방법(Sequence generation)

무작위임상시험연구만을 평가에 포함시킨 본 연구에서 2편 모두 대상환자를 무작위화하는 방법에 대해 'computer random number generator'와 같은 방법을 통해 무작위화시켜 편향의 위험이 낮다고 평가되었다.

배정은폐(Allocation concealment)

배정은폐 평가영역에서 2편 모두는 '웹기반의 무작위화를 포함한 중앙 및 제3의 기관(담당자)에서의 할당' 을 이용하여 배정은폐가 적절히 수행되어 편향의 위험이 낮다고 평가되었다.

맹검(Blinding)

본 연구에서의 의료결과는 환자 자가보고식의 통증과 기능에 관한 평가이었으므로 맹검법 여부는 의료결과 측정값에 영향을 미치는 연구이다. 따라서 연구대상자나 중재법 제공자인 임상 의사, 또는 결과 평가자간의 맹검이 확실한지를 확인하고 맹검이 깨지지 않았는지를 평가한 결과, 맹검은 2편 모두에서 적절하게 수행되었다.

의료 결과 자료의 완결성(Incomplete outcome data)

연구 종료시점의 의료 결과 측정값의 결측값이 없거나 적절한 방법을 이용하여 결측값을 추정(imputation)하였거나 Intention-to-Treat(ITT) 분석을 수행하였거나 두 그룹 간(중재군과 대조군)의 탈락율이 유사하고 중도 탈락한 이유가 기술되어 있으며, 전체 연구의 탈락률이 20% 미만인 경우를 편향의 위험이 낮은 연구로 평가하였다. 두편모두 ITT 분석을 수행하여 편향의 위험이 낮은 것으로 평가하였다.

선택적인 의료결과 보고(Selective reporting)

연구의 프로토콜을 검색하여, 프로토콜에서 사전에 구체화한 일차 및 이차 관심 의료결과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

가 출판된 논문의 연구결과로 보고되었는지를 확인하였다. Chopra 등(2011) 연구는 프로토콜이 WHO INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM SEARCH PORTAL, ClinicalTrials.gov, ISRCTN에서 검색되지 않아 'unclear'로 평가되었다.

Sawitzke 등(2010)의 연구는 GAIT trial의 후속연구로 프로토콜이 제시되었고, 사전에 계획된 의료결과가 모두 보고되었으므로 편향의 위험이 낮다고 평가되었다.

동반 중재법으로 인한 편향(Bias due to cointervention)

기존 보고서에서 일부 연구들에서 중재군과 대조군에게 통증에 대한 rescue drug으로 NSAIDs나 아세트아미노펜을 허용하고 있었다. 이는 연구 종료시점에 중재법 고유의 치료효과인지 동반된 치료법들과 상호작용된 치료효과인지 구분하기 어려우므로, 연구결과에서 연구 종료 시점에 평가된 두 그룹간 rescue drug 복용량의 통계적인 차이가 없었던 연구인 경우 편향의 위험이 낮다고 평가하여, 2편은 모두에 이에 해당되었다.

연구비 출처로 인한 편향(Bias due to funding source)

연구비 지원기관을 제약회사나 영리법인의 연구기관에서 지원받은 경우 'industrial funding'으로 연구비 관련 편향의 위험이 높다고 평가하나, 선택된 두편의 연구는 모두 정부 및 비영리기관에서 지원한 연구비이므로 'non-profit funding'에 해당하여 편향의 위험이 낮다고 평가되었다.

Risk of bias의 요약 평가

선택된 두편(Sawitzke et al, 2010; Chopra et al 2011) 모두 무작위방법, 배정은폐, 맹검, 의료결과 자료의 완결성, funding source관련한 편향의 위험이 낮다고 평가되어, 방법론적인 질은 높은 편으로 판단된다.

4.2. 글루코사민의 효과 및 안전성

4.2.1. 개요

기존보고서(2009) 이후 새로 선택된 RCT 2편(Sawitzke et al, 2011; Chopra et al 2011)의 주요결과는 표 8에 제시하였으며, 기타 자료추출내용은 부록에 제시하였다. 논문에서 추출한 그대로의 값을 제시하였으며, 중재법의 종류와 용량, 대조군, 의료결과와 측정단위, 두 그룹에서의 연구시작시점과 종료시점, 연구시작시점에서부터의 변화량, 두 그룹간의 평균차이 등에 대해 제시하였다.

표 8. 선택된 문헌의 주요 결과

연구정보 연구설계	중재군	대조군	추적 관찰 기간	중재결과
Sawitzke et al 2011 RCT	glucosamine hydrochloride 1500mg#3	placebo/ celecoxib 200mg	24개 월	<ul style="list-style-type: none"> · 20%WOMAC, OR(95% CI, placebo군; reference) glucosamine군 1.16(95%CI 0.65-2.04) celecoxib군 1.21(95%CI 0.71-2.07) · OMERACT/OARSI OR(95% CI, placebo군; reference) glucosamine군 1.16(95%CI 0.74-1.83) celecoxib군 1.45(95%CI 0.86-2.42) · WOMAC pain, placebo와의 차이(95%CI) glucosamine군 -0.97(-5.66-3.72) celecoxib군 -2.71(-7.18-1.77) · WOMAC function, placebo와의 차이(95%CI) glucosamine군 0.56(-4.69-5.82) celecoxib군 -0.93(-6.02-4.16) · adverse effect, 발생건수 glucosamine군 21건 celecoxib군 23건 placebo군 14건 agents와 관련된 serious adverse effect는 5건에 불과
Chopra et al 2011 RCT	glucosamine sulfate 1500mg#3	placebo	4개월	<ul style="list-style-type: none"> · active-pain VAS (중재 전/후) glucosamine군 6.5//1.43 placebo군 6.4/1.38 · WOMAC pain glucosamine군 8.0/1.5 placebo군 9.0/2.9

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

연구정보 연구설계	중재군	대조군	추적 관찰 기간	중재결과
				· WOMAC-DIFF glucosamine군 26.0/7.5placebo군 28.2/4.4
				· adverse effect, 발생건수 glucosamine군 30건 placebo군 23건 aepigastric discomfort, abdomen pain, anorexia nausea, vomiting, 등
OMERACT/OARSI outcomes measures in rheumatology/arthritis research society international, VAS visual analogue scale, DIFF difficulty, WOMAC Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index				

4.2.2. 효과

임상적 효과성에 대해서는 두 편(Sawitzke et al, 2011; Chopra et al, 2011)에서 보고되고 있었으며, 의료결과 지표에 따라 기술하면 다음과 같다.

4.2.2.1. 통증감소

4.2.2.1.1 기존보고서의 결과

첫째, 통증감소효과는 17편의 문헌을 통합한 결과 글루코사민이 위약에 비해 효과추정치 SMD -0.38(95% CI -0.60, -0.16)로 효과적인 것으로 나타났으나, 각 논문의 효과크기 이질성 평가에서 $I^2=84.0\%$ 로 상당한 이질성을 보였다.

총화 메타분석 수행시 1) 성분명에 따른 분석에서는 염산염의 경우(2편) SMD -0.03(95%CI -0.18, 0.11), $I^2 = 0\%$ 로 효과가 없는 것으로 나타났고, 황산염(13편)의 경우 SMD -0.51(95%CI -0.82, -0.21), $I^2 = 86.6\%$ 로 위약에 비해 통증감소에 효과적이었으나, 이질성이 높았다. 2) 연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)과 연구비 출처에 따른 총화 메타분석을 수행한 결과 배정은폐가 적절히 수행된 연구(10편)의 통합 추정치 SMD -0.05(95% CI -0.14, 0.04), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었고, 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(7편)의 SMD -1.08(95% CI -1.68, -0.47)로 위약과 비하여 통증 감소에 효과적이었으나, $I^2 = 87.3\%$ 로 이질적이었다. 3) 연구비 출처에 따라 Industrial funding을 받아 수행된 연구(10편)의 글루코사민 통합 추정치 SMD

-0.46(95% CI -0.75, -0.16)으로 위약에 비해 효과적이었지만, $I^2 = 78.8\%$ 로 이질성을 보였고, non-profit funding을 받아 수행된 연구(5편)의 SMD 0.00(95% CI -0.11, 0.11), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었다.

4.2.2.1.2 추가된 문헌에서의 결과

Sawitzke 등(2011)은 WOMAC pain scale(0-100)을 사용하여 통증감소정도를 보고하였으며, WOMAC pain점수의 20% 감소도달과 관련해 placebo군과 비교시 글루코사민 투여군은 OR 1.16(95%CI 0.65, 2.04), COX-2억제제인 celecoxib군(200mg)은 1.21(95%CI 0.71, 2.07)로 보고되어 통증감소효과에 차이가 없었다. OMERACT/OARSI(outcomes measures in rheumatology/arthritis research society international)로 통증감소를 평가한 결과에서도 placebo군과 비교시 글루코사민 투여군은 OR 1.16(95%CI 0.74, 1.83), COX-2억제제인 celecoxib군은 1.45(95%CI 0.86, 2.42)로 보고되어 통증감소효과에 차이가 없었다.

placebo군과의 WOMAC pain 점수차이를 비교시 글루코사민 투여군은 -0.97(95%CI -5.66, 3.72), celecoxib투여군은 -2.71(95%CI -7.18, 1.77)로 보고되어 두군 모두 placebo군에 비해 통증감소효과에 차이가 없는 것으로 보고되었다.

Chopra 등(2011)은 VAS(0-10)와 WOMAC pain scale(0-96)을 사용하여 통증의 변화를 보고하였으며, 중재 전후 글루코사민 투여군의 active-pain VAS값은 각각 6.5, 1.43 이었고, placebo군의 값은 각각 6.4, 1.38로 두군간 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였으며, WOMAC pain scale점수도 글루코사민 투여군에서는 중재전후 값이 각각 8.0, 1.5 placebo군의 값은 각각 9.0, 2.9로 보고되었고 두군간 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다.

4.2.2.1.3 기존 보고서와 추가된 문헌의 결과를 합성한 종합적인 결과(황산염 글루코사민+염산염 글루코사민)

기존의 글루코사민 보고서의 원자료에 선택된 문헌의 결과를 추가하여 메타분석한 결과는 다음과 같다. Chopra 등(2011)의 연구는 그래프로 결과값이 제시되어 추적완료시점의 표준편차를 추출할 수 없었기 때문에, 메타분석에 포함될 수 없었다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

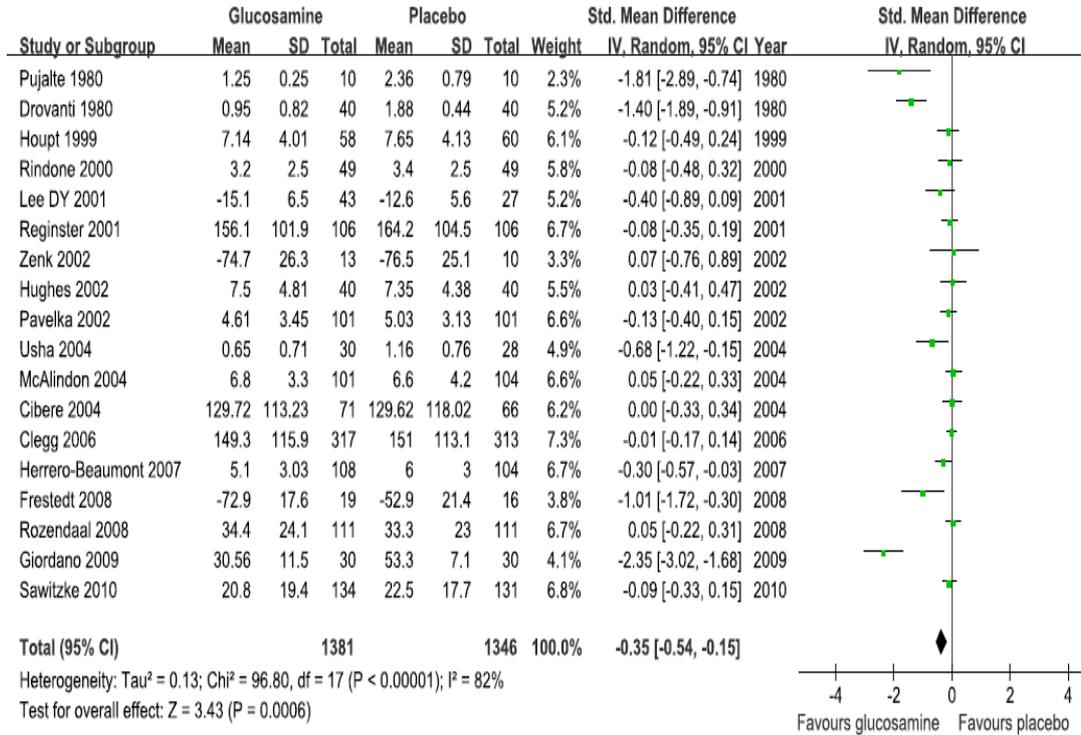


그림 12. 위약과 비교된 글루코사민의 통증 감소 효과

추적관찰을 완료한 시점의 평균과 표준편차값을 추출하여 변량효과모형을 이용한 메타분석을 수행한 결과, SMD = -0.35(95% CI -0.54, -0.15)로 통증감소의 경향을 보였으나 I² = 82%로 이질성이 있었다.

연구비출처에 따른 통증 효과

연구비출처에 따른 하위집단분석시 industrial funding을 받아 수행된 연구(10편)의 글루코사민의 통합 추정치 SMD -0.44(95% CI -0.73, -0.16)으로 위약에 비해 효과적이었으나, $I^2 = 78\%$ 였고, non-profit funding을 받아 수행된 연구의 SMD -0.01(95% CI -0.11, 0.09), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었으며, 이질성이 해소되었다.

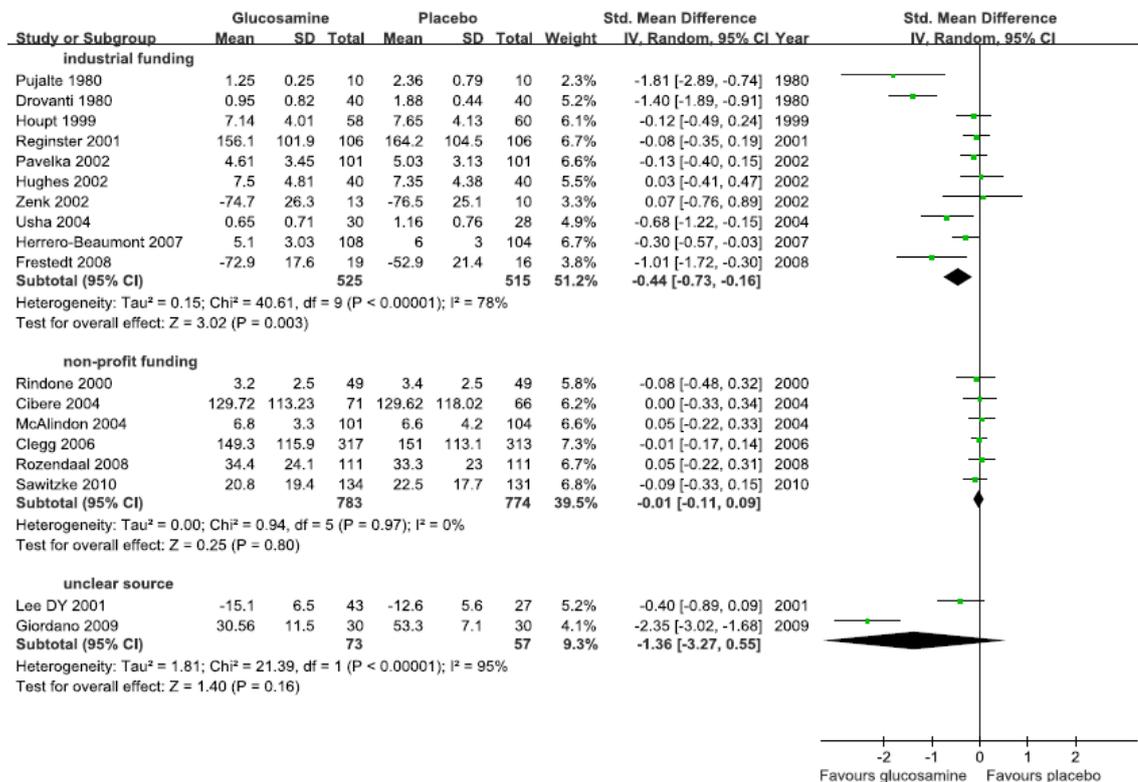


그림 13. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 통증감소 효과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

배정은폐 적절성에 따른 통증감소 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 층화 메타분석을 수행한 결과 배정은폐가 적절히 수행된 연구 11편의 글루코사민 통증감소효과에 대한 통합추정치는 SMD -0.06(95% CI -0.14, 0.03), $I^2 = 0\%$ 로 효과 없었으며, 이에 반해 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구 7편의 SMD -1.05(95% CI -1.65, -0.46)로 위약과 비하여 효과적이었으나, $I^2 = 87\%$ 로 이질적이었다.

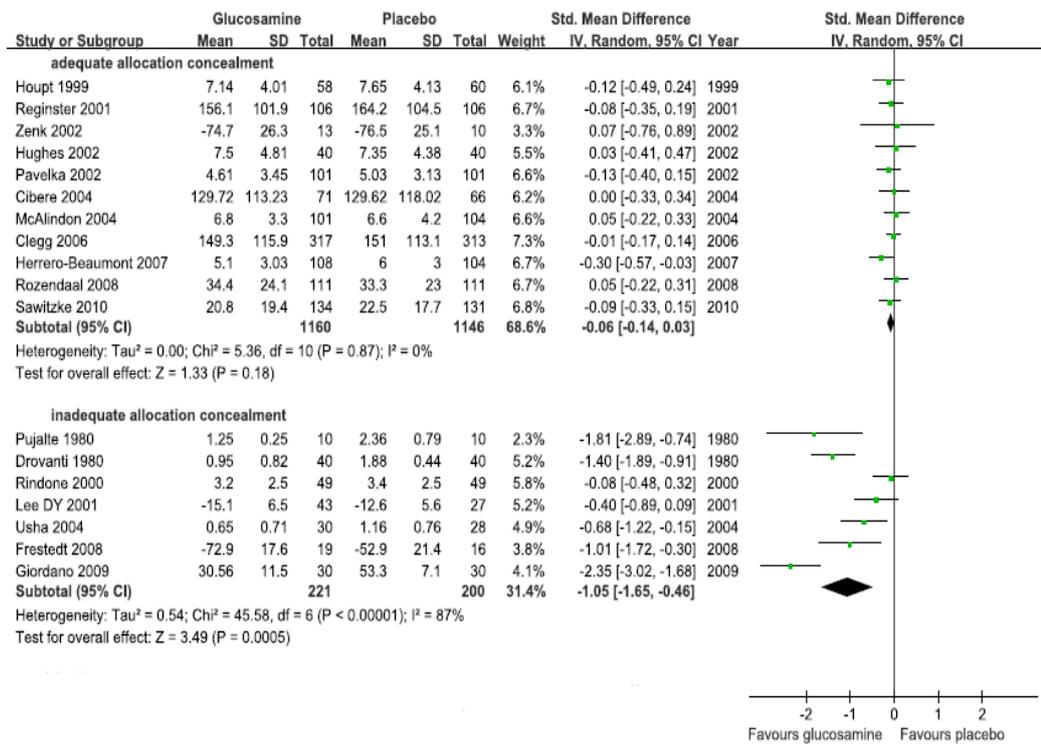


그림 14. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 통증감소 효과

4.2.2.1.4 기존 보고서와 추가된 문헌의 결과를 합성한 종합적인 결과(황산염 글루코사민)

황산염 글루코사민의 임상적 효과만을 분석한 결과는 기존 보고서 이후 추가된 문헌이 없었기 때문에 기존 보고서 결과와 동일하며 다음과 같다.

연구비 출처에 따른 하위집단분석 결과, industrial funding을 받아 수행된 연구(9편)의 황산염 글루코사민의 통합 추정치 SMD -0.51(95% CI -0.84, -0.18)로 위약에 비해 효과적이었지만, $I^2 = 80.7\%$ 로 이질성을 보였고, non-profit funding을 받아 수행된 연구(3편)의 SMD 0.01(95% CI -0.18, 0.19)로 위약과 효과 차이가 없었으며, $I^2 = 0\%$ 였다.

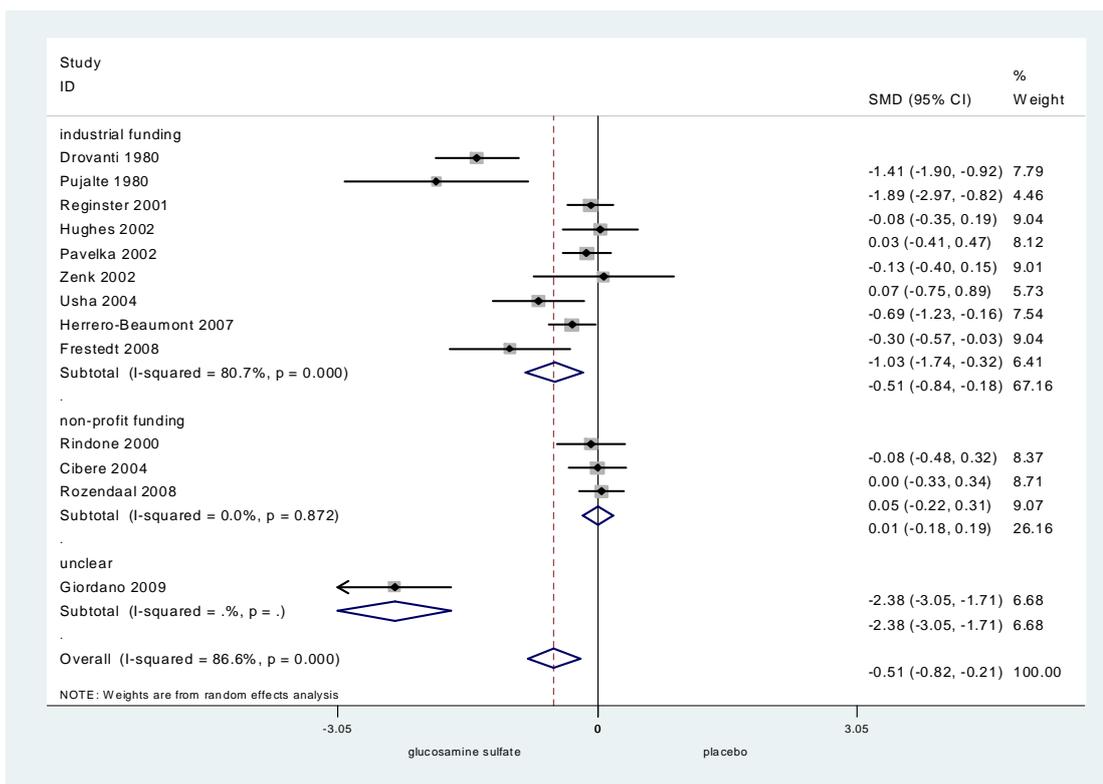


그림 15. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증 효과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 하위집단분석을 수행한 결과, 배정은 폐가 적절히 수행된 연구(7편)의 통증감소효과는 통합 추정치 SMD -0.08 (95% CI $-0.20, 0.04$)로 위약과 효과 차이가 없었고, $I^2 = 0\%$ 였다. 이에 반해 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(6편)의 SMD -1.21 (95% CI $-1.91, -0.50$)로 위약과 비하여 통증 감소에 효과적이었으나, $I^2 = 88.5\%$ 로 이질적이였다.

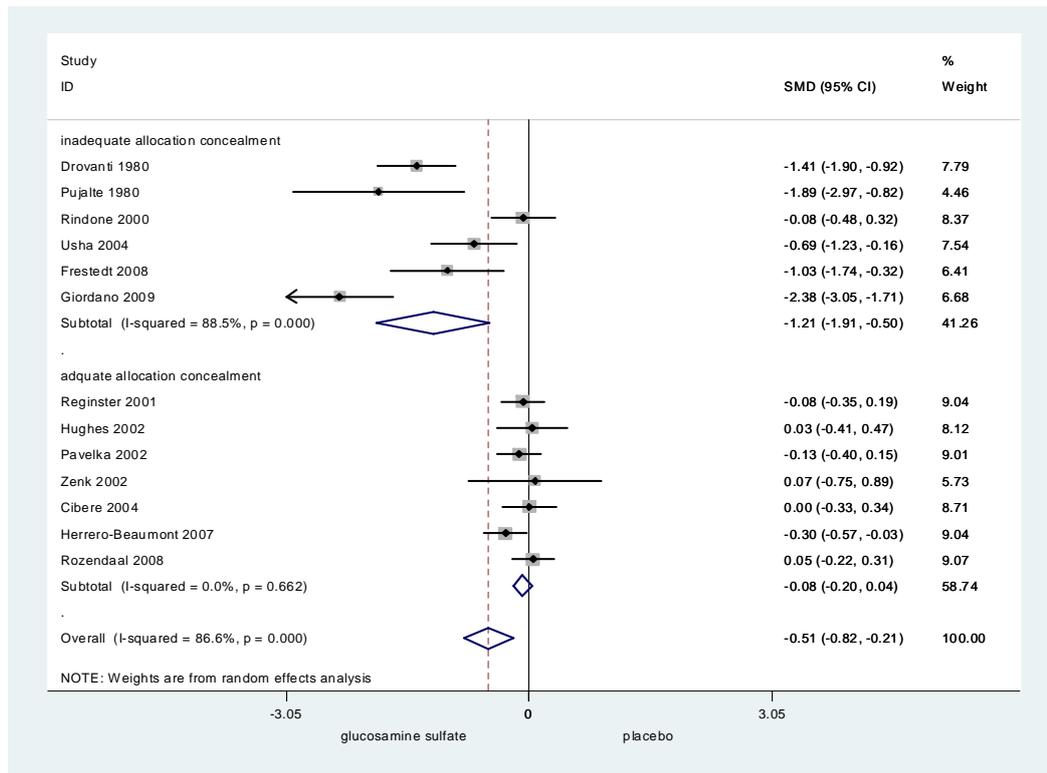


그림 16. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 통증 효과

4.2.2.2. 기능향상

4.2.2.2.1 기존보고서의 결과

관절기능향상 효과는 15편의 문헌을 통합한 결과 글루코사민이 위약에 비해 효과추정치 SMD -0.18(95% CI -31, -0.05)로 효과적인 것으로 나타났으나, 각 논문의 효과크기 이질성 평가에서 $I^2=61.1\%$ 로 이질성을 보였다.

하위집단분석 수행시 1) 성분명에 따른 분석에서는 염산염(2편)의 경우 SMD -0.04(95%CI -0.18, 0.10), $I^2 = 0\%$ 로 효과가 없는 것으로 나타났고, 황산염(13편)의 경우 SMD -0.23(95%CI -0.42, -0.05), $I^2 = 69.3\%$ 로 위약에 비해 관절기능향상에 효과적이었으나, 이질성이 보였다. 2) 연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 층화 메타분석을 수행한 결과 배정은폐가 적절히 수행된 연구(12편)의 글루코사민의 관절기능향상효과에 대한 통합 추정치 SMD -0.08(95% CI -0.17, 0.00), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었고, 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(5편)의 SMD -0.51(95% CI -0.93, -0.09)로 위약과 비하여 관절기능향상에 효과적이었으나, $I^2 = 82.4\%$ 로 이질적이였다. 3) 연구비 출처에 따라 Industrial funding을 받아 수행된 연구(9편)의 글루코사민의 통합 추정치 SMD -0.17(95% CI -0.29, -0.06), $I^2 = 7.9\%$ 로 위약에 비해 효과적이었으나, non-profit funding을 받아 수행된 연구(4편)의 SMD -0.05(95% CI -0.17, 0.06), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었다.

4.2.2.2.2 추가된 문헌에서의 결과

Sawitzke 등(2011)은 WOMAC pain function scale(0-100)을 통해 관절기능향상을 보고하였으며 placebo군과 비교시 글루코사민군은 0.56(95%CI -4.69, 5.82), celecoxib군은 -0.93(95%CI -6.02, 4.16)으로 보고되어 두 군 모두 효과에 차이가 없는 것으로 보고되었다.

Chopra 등(2011)은 WOMAC-DIFF(0-96)를 사용하여 관절기능 향상에 대해 보고하였으며, 중재전후 글루코사민군은 각각 26.0, 7.5 placebo군은 28.2, 4.4로 보고되었으나 두군간 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 보고되었다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

4.2.2.2.3 기존 보고서와 추가된 문헌의 결과를 합성한 종합적인 결과(황산염 글루코사민+염산염 글루코사민)

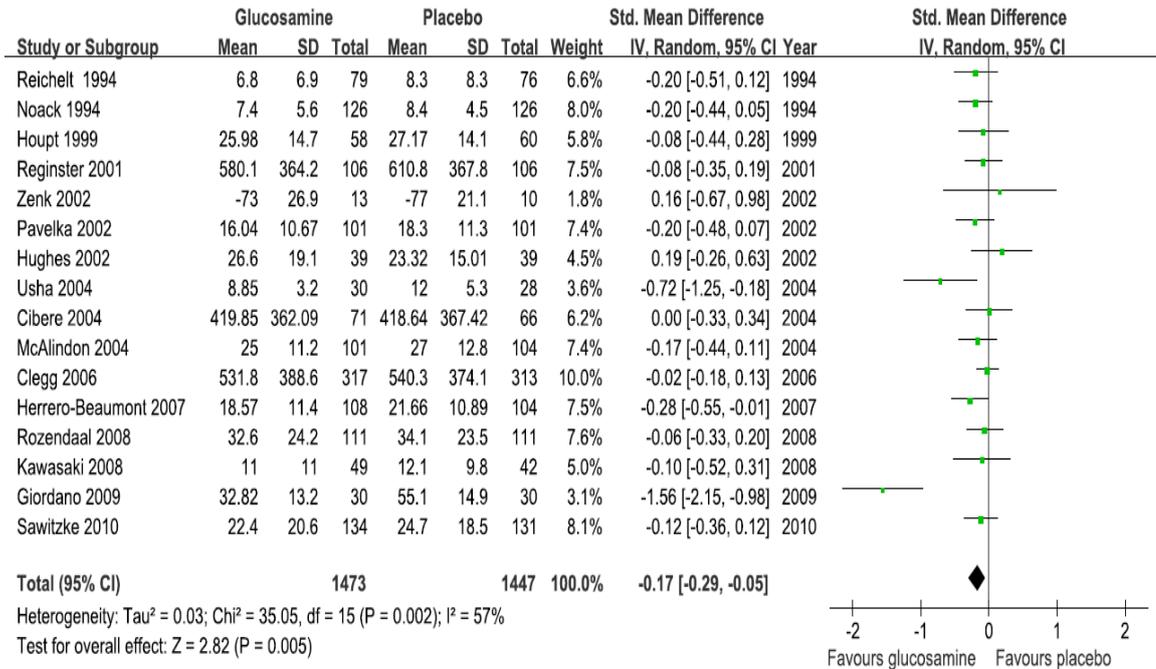


그림 17. 위약과 비교된 글루코사민의 기능 향상 효과

추적관찰을 완료한 시점의 평균과 표준편차값을 추출하여 변량효과모형을 이용한 메타분석을 수행한 결과, SMD = -0.17(95% CI -0.29, -0.05)로 기능향상의 경향을 보였으나 I² = 57%로 이질성이 있었다.

연구비출처에 따른 기능향상 효과

연구비출처에 따른 하위집단분석을 수행한 결과, Industrial funding을 받아 수행된 연구(9편)의 글루코사민의 통합 추정치 SMD -0.17(95% CI -0.29, -0.06), $I^2 = 6\%$ 로 위약에 비해 효과적이었으나, non-profit funding을 받아 수행된 연구(5편)의 SMD -0.06(95% CI -0.17, 0.04), $I^2 = 0\%$ 로 위약과 효과 차이가 없었으며, 이질성이 해소되었다.

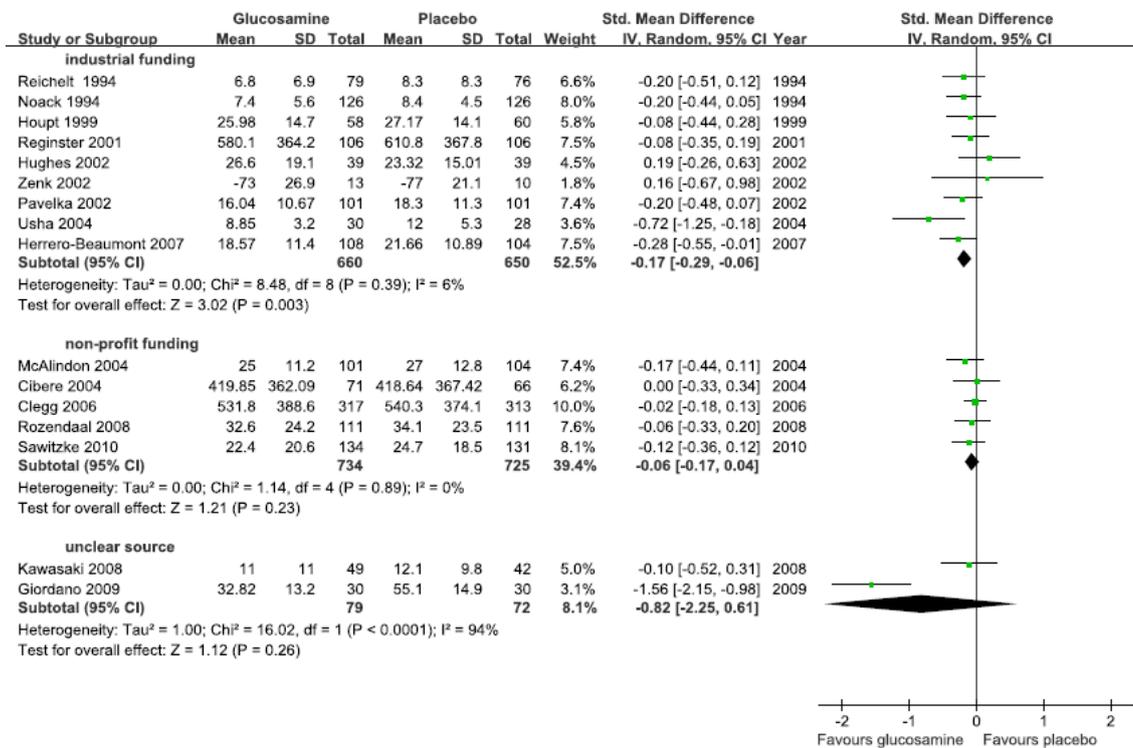


그림 18. 위약과 비교된 글루코사민의 연구비출처에 따른 기능향상 효과

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

배정은폐 적절성에 따른 기능향상 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 층화 메타분석을 수행한 결과 배정은 폐가 적절히 수행된 연구(II편)의 글루코사민 기능향상 효과에 대한 통합추정치는 SMD $-0.10(95\% \text{ CI } -0.18, -0.01)$, $I^2 = 0\%$ 로 매우 작은 효과를 보였으나, 임상적으로는 대부분 effect size가 0.5이상 되어야 의미를 두게 되므로 등 결과는 그 효과가 통계적으로는 유의하나, 임상적인 큰 의미는 없는 차이로 판단된다(그림 18). 또한, 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구 7편의 SMD $-0.50(95\% \text{ CI } -0.91, -0.09)$ 로 위약과 비교하여 기능향상에 효과적이었으나, $I^2 = 85-9\%$ 로 이질적이었다.

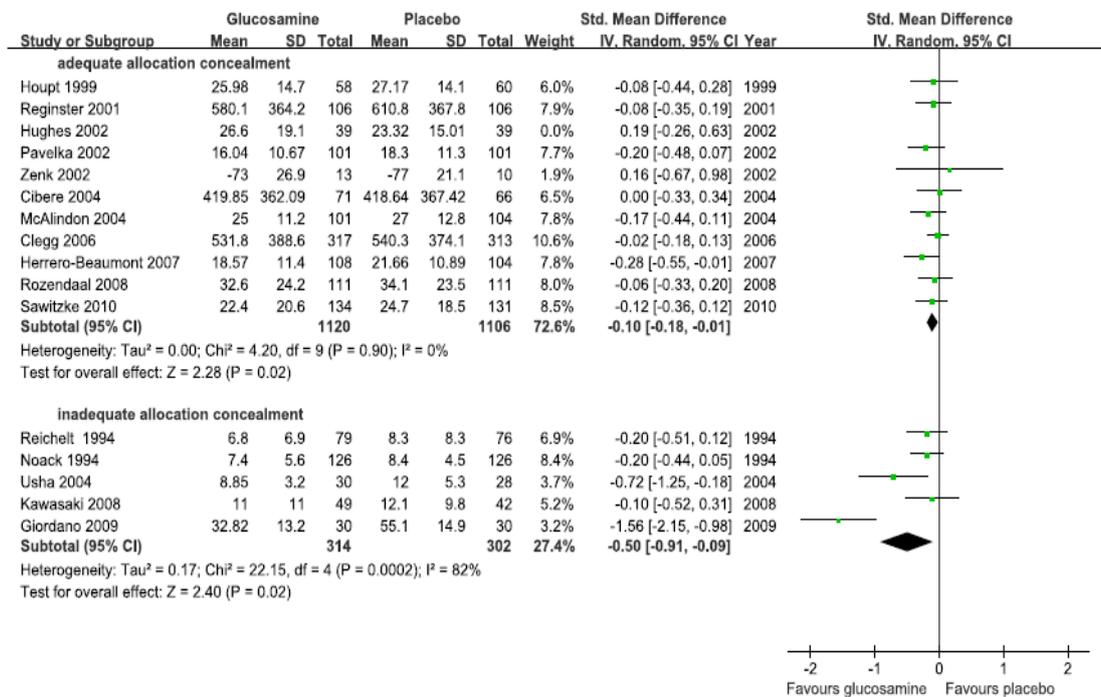


그림 19. 위약과 비교된 글루코사민의 배정은폐 적절성에 따른 기능향상 효과

4.2.2.2.4 기존 보고서와 추가된 문헌의 결과를 합성한 종합적인 결과(황산염 글루코사민)

황산염 글루코사민의 임상적 효과만을 분석한 결과는 기존 보고서 이후 추가된 문헌이 없었 기 때문에 기존 보고서 결과와 동일하며 다음과 같다.

연구비출처에 따른 하위집단분석 결과, industrial funding을 받아 수행된 연구(8편)의 글루코사민 통합 추정치 SMD -0.18(95% CI -0.30, -0.07)로 위약에 비해 효과적이었고 $I^2 = 16.7\%$ 였다. 또한, non-profit funding을 받아 수행된 연구(2편)의 SMD -0.04(95% CI -0.24, 0.17)로 위약과 효과 차이가 없었으며, $I^2 = 0\%$ 였다.

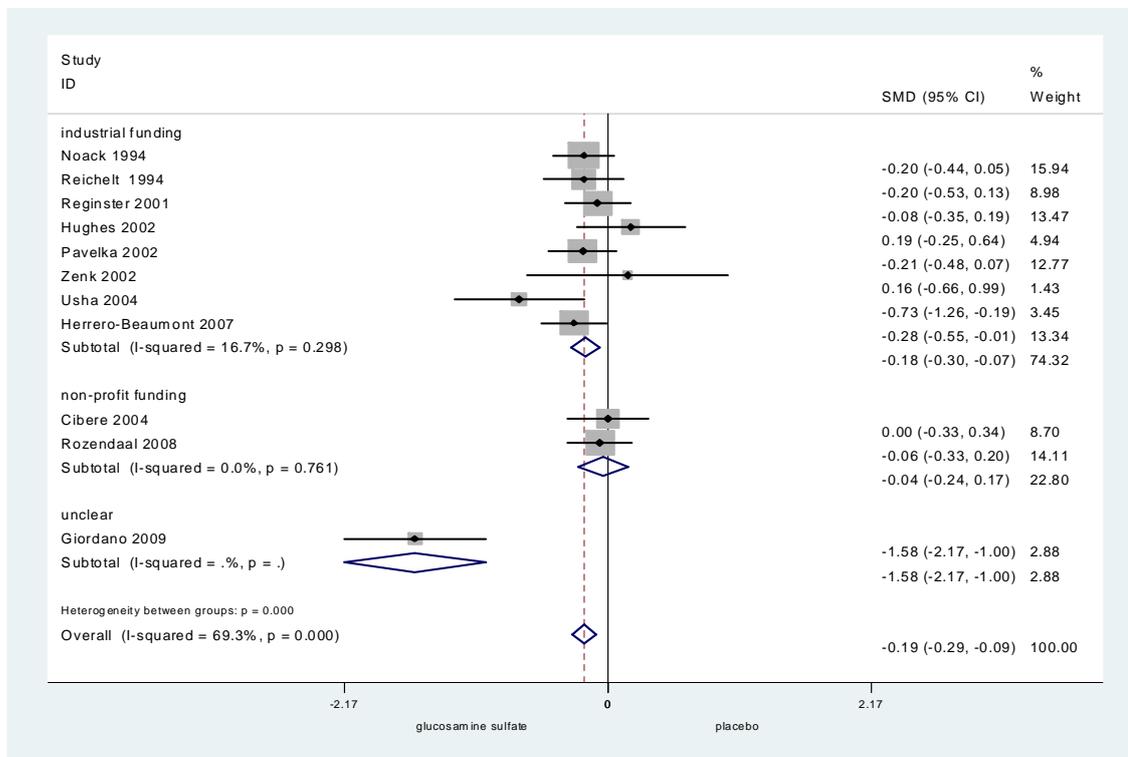


그림 20. 연구비 출처에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능 효과

연구수행의 방법론적 질(배정은폐의 적절성)에 따른 하위집단분석을 수행한 결과, 배정은 폐가 적절히 수행된 연구(7편)의 통증감소효과 통합 추정치 SMD는 -0.10(95% CI -0.22, 0.02)로 위약과 효과 차이가 없었고, $I^2 = 0\%$ 로 이질성이 해소되었다. 이에 반해 배정은폐가 적절히 수행되지 않은 연구(4편)의 SMD -0.62(95% CI -1.14, -0.10)로 위약과 비하여 기능 향상에 효과적이었으나, $I^2 = 85.9\%$ 로 이질적이었다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

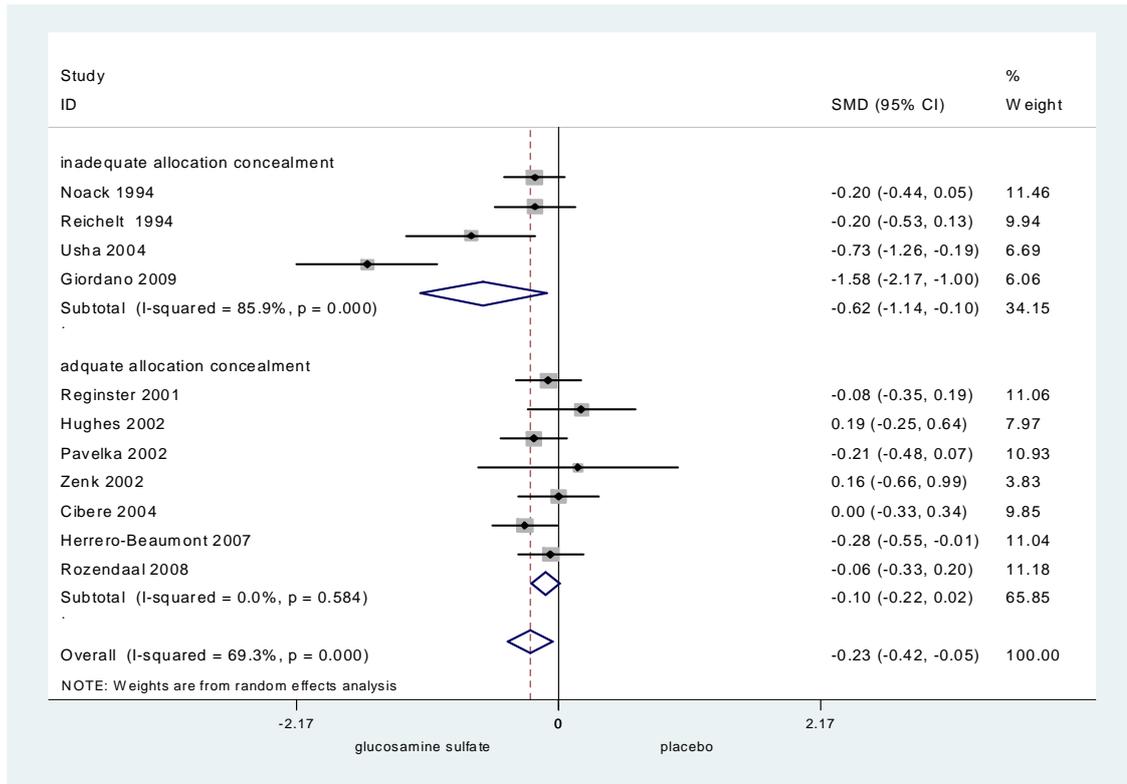


그림 21. 배정은폐의 적절성에 따른 위약과 비교된 황산염 글루코사민의 기능 효과

4.2.3. 안전성

안전성에 대해서는 약제의 부작용 사례등을 통해 검토하였고, 선택된 두 편(Sawitzke et al, 2011; Chopra et al 2011) 모두에서 보고되고 있었다. 두편 모두에서 약제의 부작용은 추적관찰기간동안 적어도 한번이상 보고된 부작용 사례의 환자수 등으로 하였으나, 심각한 부작용은 드물었고, 그룹간 차이는 없는 것으로 보고하였다.

5. 고찰

5.1. 기존문헌고찰

최근 5년 이내에 HTA 관련 기관에서 출판한 글루코사민의 임상적 효과성에 대한 결론은 다양하였다.

2005년 Cochrane Review(Towheed et al., 2005)의 결론은 이탈리아의 Rotta사의 황산염 글루코사민은 증상이 있는 골관절염에서 위약에 비해 통증($I^2 = 92\%$)과 WOMAC으로 측정된 기능($I^2 = 0\%$) 향상에서 우월하다고 결론내렸다.

2007년 Agency for Healthcare Research & Quality(AHRQ)의 무릎 골관절염의 치료를 위한 Viscosupplementation, 황산염 글루코사민/콘드로이틴, 관절경검사(Arthroscopy) 3개의 중재법의 효과성에 대한 평가에서(Samson et al., 2007), 염산염글루코사민과 콘드로이틴은 대규모 잘 설계된 국가기관에서 연구비가 지원된 다기관 임상시험연구의 결과(Clegg et al., 2006: GAIT study)인 위약에 비해 염산염 글루코사민과 콘드로이틴은 효과적이지 않음을 받아들였으며, 추가적으로 검토한 황산염 글루코사민은 염산염 글루코사민보다 더 효과적인 것으로 보고되었으나 결론을 내리기 충분하지 않다고 결론내렸다. 이는 본 연구 결론과 일치된 관점을 가지고 있다.

2009년 한국보건 의료연구원의 연구에서는 Rotta pharm, non-Rotta pharm, 논문에서 치료약제의 제조사를 언급하지 않은 경우 "unclear"로 구분하여 총화 메타분석을 수행한 결과, 통증감소 효과의 경우, Rotta pharm 글루코사민연구 5편의 통합 추정치는 SMD -0.60(95% CI -1.06, -0.13)으로 위약에 비해 통증감소에 효과적이었으나 여전히 $I^2 = 87.6\%$ 로 이질성이 높았으며, non-Rotta pharm 글루코사민연구 12편의 통합 추정치는 SMD -0.30(95% CI -0.56, -0.05)로 위약과 비교하여 통증감소에 효과적이었으나 $I^2 = 82.3\%$ 로 역시 이질성이 높아 기존의 Towheed 등의 연구와 일치된 결과이었고, 기능 향상의 경우는 기존의 Towheed 등의 연구에서 포함된 연구결과와 일치한 결과(Rotta pharm 글루코사민의 SMD -0.19(95% CI -0.31, -0.07), $I^2 = 0\%$)이었다.

2009년 11월에 출판된 NCCHTA의 의료기술평가보고서(Black et al., 2009)에서는 기존에 출판된 5편의 체계적 문헌고찰, 1편의 임상진료지침, 추가로 검색한 8편의 2008년까지 검색한 RCT를 토대로 한 결과, 기존의 체계적 문헌고찰과 임상진료지침간의 통증과

기능과 관련된 효과에 대한 결론이 일치되지 않았으며, 비교적 관절강 소실 예방에는 좀 더 일관적인 결론을 내렸으나 효과 크기가 작아 임상적인 의미(clinical significance)가 불확실하다고 하였다. 또한, NCCHTA 보고서 원문에는 기존의 SR와 임상진료지침의 결과가 일관되지 않으므로, 추가로 검색한 RCT와 기존의 SR에서 평가되었던 RCT 중 치료기간이 12월 초과인 장기간 효과를 본 연구만을 선택하여 메타분석한 결과에 초점을 두어 평가하겠다고 기술하고 있다. 이에 대한 결론은 다음과 같다. 황산염 글루코사민에 대하여 통증 감소, 기능 향상, 관절강 소실 예방에 효과가 어느 정도 있다고 하였고, 염산염 글루코사민의 경우 모든 의료결과에 효과가 없다고 하였다. 추가적으로 황산 글루코사민에 한하여 비용효과분석을 수행한 결과, 현재의 치료법에 황산염 글루코사민을 추가하는 것의 점증적 비용효과비(incremental cost per QALY gain for adding glucosamine sulfate to current care)는 £21,335로 추정되었다. 결론적으로 황산염 글루코사민은 약간의 임상적 효과성을 보인다고 하였으며 UK에서의 임상연구자료가 없고, 경제성 평가 결과에서 확률적 민감도분석 결과 점증적 비용효과비가 정확하지 않았고 의사결정의 불확실성에 따라 달라지기 때문에, UK 보건의료 환경에서 연구결과를 일반화시키는 것에 주의해야한다고 하였다.

가장 최근 BMJ에 실린 network 메타분석연구(Wandel et al., 2010)에서도 기존 문헌 10편, 대상자 3803명(글루코사민과 위약의 비교는 7개의 문헌, 1939명을 대상으로 분석)의 결과를 종합분석한 결과 글루코사민은 위약과 비교시 통증감소, 관절강 소실예방 효과 등 임상적 관점에서 인정할 만한 효과는 없다고 발표한바 있다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

표 9 기존 보고서 결과와의 비교

2005 Cochrane review

- 적절한 배정은폐가 이루어진 연구와 non-Rotta 제품을 통합한 효과추정치는 통증과 WOMAC으로 측정된 기능에서 효과가 없었음
- Rotta 제품을 통합한 효과추정치에서는 위약에 비해 통증감소와 기능향상에 효과적이었음

- 본 연구에서는 Rotta 제품에서 통증감소와 기능향상에 효과적이었지만, 통합된 효과추정치는 이질성을 보였기 때문에 그 효과성을 결론내리기에 불확실성이 있다는 결론을 내렸음

2007 AHRQ

- NIH 연구비를 지원받은 대규모 다기관 연구 (GAIT study)에서, 염산염 글루코사민과 콘드로이틴은 위약과 비교하여 효과성에 차이가 없었음
- 기존에 출판된 메타분석 6편과 추가로 출판된 RCT 5편을 분석한 결과, 황산염 글루코사민은 염산염 글루코사민보다 더 효과적인 것으로 보고되었지만, 결론을 내리기에는 근거가 충분하지 않음

- 본 연구결과와 일치함

2009 NCCHTA

- 기존에 출판된 5편의 체계적 문헌고찰, 1편의 임상진료지침, 추가로 검색한 8편의 2008년까지 검색한 RCT를 토대로 한 결과,
- 기존의 체계적 문헌고찰과 임상진료지침간의 통증 및 기능과 관련된 효과에 대한 결론이 일치되지 않았으며, 비교적 관절강 소실 예방에는 좀 더 일관적인 결론을 내렸으나 효과 크기가 작아 임상적인 의미가 불확실하였음
- 기존의 SR와 임상진료지침의 결과가 일관되지 않았으므로, 추가로 검색한 RCT와 기존의 SR에서 평가되었던 RCT 중 치료기간이 12월 초과의 장기 간 효과를 본 연구만을 선택하여 메타분석한 결과,
- 황산염 글루코사민에 대하여 통증 감소, 기능 향상, 관절강 소실 예방에 효과가 어느 정도 있음
- 염산염 글루코사민의 경우 모든 의료결과에 효과가 없음
- 콘드로이틴의 경우 관절강 소실 예방에 효과가 있는 반면 통증 감소와 기능 향상에는 이질적인 결과로 결론을 내리지 않음

- NCCHTA의 논문 선택기준이 12개월 초과인 RCT인 것과 달리, 본 연구에서는 통증 완화를 목적으로 하는 치료법들에서의 치료 효과를 측정하는 시기를 고려하여, 치료기간이 1개월 이상인 연구를 선택할 것을 임상자문을 통해 결정

- GRADE 접근법을 통하여 메타분석으로 통합된 효과 추정치에 관한 신뢰성을 평가함

■ 글루코사민과 콘드로이틴 복합제의 경우 관절강 소실 예방에 효과가 없으며 통증 감소와 기능 향상에는 이질적인 결과로 결론내리지 않음

2010 Wandel 등의 연구(BMJ)

■ 기존 문헌 10편, 대상자 3803명(글루코사민과 위약의 비교는 7개의 문헌, 1939명을 대상으로 분석)의 결과를 종합분석한 결과 글루코사민은 위약과 비교시 통증감소, 관절강 소실예방 효과등 임상적 관점에서 인정할 만한 효과는 없음.

■ 메타분석에 포함된 문헌 10편이 기존 보고서(2009)에 포함된 문헌과 일치하며, 연구 결과도 일치함.

5.2. 제한점

글루코사민은 골관절염환자에게 사용시 기존 보고서와 추가된 문헌적 근거를 토대로 검토한 결과 임상적으로 인정할만한 효과에 대한 근거가 없었다. 특히, 현재 국내에서 의약품으로 허가되어 보험급여가 인정되는 황산염 글루코사민의 경우, 연구비 출처가 industrial funding이 아닌 연구와 연구수행의 방법론적인 질(배정은폐의 적절성)이 고려되지 않은 연구에서 임상적 효과차이는 없었다.

그러나, 본 연구보고서는 한국보건 의료연구원의 RAPID program을 통해 짧은 시간내 신속하게 검토되어졌으므로 방법론상의 제한점과 그로 인한 비돌림이 발생할수 있다. 다만 제한점을 가지고 있으나 시의적절하게 근거를 제공하는 초기보고서 역할을 할수 있으므로 추후 필요시 완전한 체계적 문헌고찰 혹은 기존의 체계적 문헌고찰의 활용한 SR(using existing systematic review)에 의해 보완되어질수 있을 것이다.

6. 결론 및 제언

6.1. 결론

‘골관절염 환자를 대상으로 글루코사민의 임상적 효과’는 기존 2009년 한국보건 의료 연구원의 연구결과 및 이후 추가된 체계적 문헌고찰, 무작위 임상시험연구, 진료지침, 문헌등을 토대로 인정할 만한 임상적인 의미있는 효과차이는 없으며, 특히 현재 국내에서 의약품으로 허가되어 보험급여가 인정되는 황산염 글루코사민의 경우, 연구비 출처가 industrial funding이 아닌 연구와 연구수행의 방법론적인 질(배정은폐의 적절성)이 고려되지 않은 연구에서 임상적 효과차이는 없는 것으로 판단된다.

6.2. 제언

2009년 한국보건 의료 연구원에서는 기존에 알려진바와 달리 글루코사민이 골관절염 환자에서 효과 없음을 발표한바 있다. 그 후, 식약청에서는 황산염 글루코사민 재평가를 통해 경증에서 중등도의 골관절염(퇴행성관절염)에서 사용을 허가했고, 여전히 급여 의약품으로 인정되고 있어, 효과에 대한 불명확한 근거와 기관마다의 견해차이로 인해 국민들은 적절한 판단을 하기 어려운 상황이다.

이에 한국보건 의료 연구원에서는 글루코사민의 임상적 효과에 대해 재평가를 수행하였고, 결론적으로 현재 문헌적 근거를 토대로 골관절염환자에서 글루코사민의 임상적 의미있는 효과차이는 없는 것으로 판단하였다.

이와같이 임상적으로 의미없는 약제에 대한 보험급여의 인정은 건강보험 재정에 부적절한 영향을 미칠수 있다. 국외의 경우, 글루코사민이 의약품으로 인정되는 국가중 보험급여로 인정되고 있는 국가는 드물며, 엄격한 기준을 적용하든가 급여인정제외에 대해 검토중에 있다(대만, 태국 등). 이에 국내에서도 건강보험 재정지원 지속여부에 대한 검토와 정책적 판단은 필요할 것으로 사료된다.

이러한 정책적 판단을 위해서는 관련산업과 이해관계가 없는 독립적인 연구기관에서의 연구결과가 근거로 활용될 수 있으며, 국외의 경우 영국 NICE의 연구결과는

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

NHS(National Health Services)에서 3개월내에 반영하도록 명문화되어있고, 이밖에 독일, 호주, 캐나다, 태국, 스웨덴 등의 유사기관에서도 제도적으로 연구 결과물을 반영하는 제도가 마련되어 있다(부록 7).

지난 2009년 한국보건 의료연구원에서 발표한 글루코사민의 효과와 관련된 연구는 이런 취지로 시행되었으나, 연구결과가 행정적인 부분과의 연결이 잘 이루어지지 않았었다. 물론 실제 시장에서의 매출 감소 등의 영향은 있었지만, 판매중지, 비급여로의 전환 등과 같은 정책적 결정까지 미치지 못했다.

따라서, 국내에서도 이러한 독립적인 연구기관의 연구결과를 사후 어떻게 정책에 반영할지, 이해상충시 어떻게 처리할지에 대해 명문화하는 제도적 장치가 필요하다고 판단된다.

7. 부록

7.1. 문헌검색현황

7.1.1. 글루코사민 검색현황

7.1.1.1. 국내

KoreaMed

glucosamine[TI] OR glucosamine[AB] : 34건

=> 2008년 이후 : 10건

7.1.1.2. 국외

Cochrane Library

구분	연번	검색어	검색결과
	1	MeSH descriptor Osteoarthritis explode all trees	2781
	2	(degenerative arthritis):ti,ab,kw	38
	3	(osteoarthritis):ti,ab,kw	4109
	4	(#1 OR #2 OR #3)	4123
	5	MeSH descriptor Glucosamine explode all trees	171
	6	(acetylglucosamine):ti,ab,kw	19
	7	(n-acetylglucosamine):ti,ab,kw	10
	8	(glucosamine):ti,ab,kw	213
	9	(#5 OR #6 OR #7 OR #8)	226
	10	(#4 AND #9)	109
SR	11	(#10), from 2008 to 2011 limit to Cochrane Reviews(2) or Other Reviews(2) or Technology Assessment(1)	5
RCT	12	(#10), from 2008 to 2011 limit to Clinical Trials	30

CRD

구분	연번	검색어	검색결과
	1	MeSH DESCRIPTOR OSTEOARTHRITIS EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined	316

구분	연번	검색어	검색결과
	2	OSTEOARTHRITIS	560
	3	degenerative NEAR arthritis	11
	4	#1 OR #2 OR #3	565
	5	MeSH DESCRIPTOR glucosamine EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined	15
	6	glucosamine	22
	7	#5 OR #6	22
	8	#4 AND #7	19
SR	9	#8 limit "from 2008 to 2011"	5

PubMed

구분	연번	검색어	검색결과
	1	osteoarthritis[Mesh]	35606
	2	degenerative arthritis[tw]	924
	3	osteoarthritis*[tw]	44566
	4	((#1) OR #2) OR #3	45089
	5	glucosamine[Mesh]	11789
	6	acetylglucosamine[tw]	10459
	7	n-acetylglucosamine[tw]	7258
	8	glucosamine[tw]	16157
	9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8	24436
	10	(#4) AND #9	646
	11	meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tw] OR metanalysis[tw]	49572
	12	Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR CINAHL[tw] OR (National[tw] AND Library[tw])	52176
	13	(handsearch*[tw] OR search*[tw] OR searching*[tw]) AND (hand[tw] OR manual[tw] OR electronic[tw] OR bibliographi*[tw] OR database*[tw] OR #12)	68055
	14	(review[pt] OR guideline[pt] OR consensus[ti] OR guideline*[ti] OR literature[ti] OR overview[ti] OR review[ti]) AND (#13 OR #12)	46162
	15	(synthesis[ti] OR overview[ti] OR review[ti] OR survey[ti]) AND (systematic[ti] OR critical[ti] OR methodologic[ti] OR quantitative[ti] OR qualitative[ti] OR literature[ti] OR evidence[ti] OR evidence-based[ti])	96317
	16	((#11) OR #14) OR #15	163627
	17	case*[ti] OR report[ti] OR editorial[pt] OR comment[pt] or letter[pt]	1858007
	18	(#16) NOT #17	113818
	19	(#10) AND #18	47
SR	20	#19 Limits: Publication Date from 2008/01/01 to 2011/08/23	14

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

구분	연번	검색어	검색결과
	21	randomized controlled trial[pt]	308233
	22	controlled clinical trial[pt]	82495
	23	randomized[tiab]	246028
	24	placebo[tiab]	134503
	25	drug therapy[sh]	1458433
	26	randomly[tiab]	169911
	27	trial[tiab]	285356
	28	groups[tiab]	1135639
	29	(((((#21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	2843099
	30	(animals not (humans and animals))[mh]	31727
	31	(#29) NOT #30	2839621
	32	(#31) AND #10	463
RCT	33	#32 Limits: Publication Date from 2008/01/01 to 2011/08/23	128

EMBASE

구분	연번	검색어	검색결과
	1	'osteoarthritis'/exp OR osteoarthritis	71219
	2	('degenerative' NEAR/2 'arthritis'):ab	1088
	3	('degenerative' NEAR/2 'arthritis'):ti	236
	4	#1 OR #2 OR #3	71750
	5	'glucosamine'/exp OR glucosamine	17299
	6	'acetylglucosamine'/exp	5218
	7	'n acetylglucosamine'/exp OR 'n acetylglucosamine'	10581
	8	'glucosamine sulfate'/exp OR 'glucosamine sulfate'	766
	9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	25468
	10	#4 AND #9	1547
	11	cochrane:ab	22413
	12	cancerlit:ab	598
	13	embase:ab	19007
	14	psychlit:ab OR psychlit:ab	917
	15	psychinfo:ab OR psycinfo:ab	4564
	16	cinahl:ab OR cinhal:ab	6820
	17	'science citation index':ab	1604
	18	bids:ab	372
	19	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis'	73754
	20	'analysis meta'/exp OR 'analysis meta'	56380
	21	'metaanalysis'/exp OR 'metaanalysis'	57054
	22	'systematic review'/exp OR 'systematic review'	57848

구분	연번	검색어	검색결과
	23	'review systematic'/exp OR 'review systematic'	43457
	24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	118459
	25	'reference lists':ab	7072
	26	bibliograph*:ab	12162
	27	'hand search':ab	705
	28	'manual search':ab	1023
	29	'relevant journals':ab	631
	30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	20553
	31	'data extraction':ab	8916
	32	'selection criteria':ab	17399
	33	#31 OR #32	25021
	34	review:it	1720560
	35	#33 AND #34	15561
	36	letter:it	743395
	37	editorial:it	382102
	38	'animal'/exp OR animal	4522894
	39	'human'/exp OR human	16046249
	40	#38 NOT (#38 AND #39)	1626638
	41	#36 OR #37 OR #40	2737405
	42	#24 OR #30 OR #35	131451
	43	#42 NOT #41	125447
	44	#10 AND #43	139
SR	45	#10 AND #43 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py)	52
	46	randomized:ab,ti	297323
	47	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	308079
	48	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	408035
	49	placebo:ab,ti	163216
	50	'drug therapy':de	323930
	51	randomly:ab,ti	198047
	52	trial:ab,ti	349494
	53	groups:ab,ti	1345205
	54	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	2280273
	55	#54 NOT #40	2176458
	56	#10 AND #55	430
RCT	57	#10 AND #55 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py)	178

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

OVID

구분	연번	검색어	검색결과
	1	exp Osteoarthritis/	35950
	2	(degenerative adj2 arthritis).tw.	986
	3	osteoarthriti*.tw.	27892
	4	or/1-3	44363
	5	exp glucosamine/	11885
	6	acetylglucosamine.rn,tw.	8828
	7	n-acetylglucosamine.rn,tw.	6571
	8	glucosamine.rn,tw.	15559
	9	n-acetyl-d-glucosamine.tw.	1378
	10	or/5-9	22409
	11	4 and 10	621
	12	exp meta-analysis as Topic/	11664
	13	exp "review"/	1669140
	14	"review literature as Topic"/	3906
	15	meta analy*.tw.	34944
	16	exp meta-analysis/	30113
	17	metaanaly*.tw.	1032
	18	meta analysis.pt.	30113
	19	(systematic adj (review*1 or overview*1)).tw.	27234
	20	or/12-19	1703132
	21	cochrane.ab.	17107
	22	cancerlit.ab.	494
	23	embase.ab.	14526
	24	(psychlit or psyclit).ab.	823
	25	(psycinfo or psychinfo).ab.	4986
	26	(cinahl or cinhal).ab.	5657
	27	science citation index.ab.	1327
	28	bids.ab.	291
	29	or/21-28	23508
	30	reference lists.ab.	5900
	31	bibliograph*.ab.	8990
	32	hand-search*.ab.	2689
	33	manual search*.ab.	1510
	34	relevant journals.ab.	459
	35	or/30-34	17545

구분	연번	검색어	검색결과
	36	data extraction.ab.	6585
	37	selection criteria.ab.	14519
	38	36 or 37	19962
	39	review.pt.	1666531
	40	38 and 39	13840
	41	letter.pt.	723211
	42	editorial.pt.	281786
	43	comment.pt.	449286
	44	animal/	4850896
	45	human/	12003371
	46	44 not (44 and 45)	3569967
	47	or/41-43,46	4610554
	48	20 or 29 or 35 or 40 or 45	12232659
	49	48 not 47	11147267
	50	11	621
	51	limit 50 to humans	520
	52	49 and 51	453
	53	52	453
SR	54	limit 53 to yr="2008 -Current"	121
	55	randomized controlled trial.pt.	314177
	56	controlled clinical trial.pt.	83186
	57	randomized.ab.	220043
	58	placebo.ab.	127399
	59	drug therapy.fs.	1486777
	60	randomly.ab.	158898
	61	trial.ab.	227567
	62	groups.ab.	1054838
	63	or/55-62	2749488
	64	(animals not (human and animals)),sh.	4850896
	65	63 not 64	2167144
	66	11 and 65	366
	67	66	366
RCT	68	limit 67 to yr="2008 -Current"	93

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

7.1.2. 콘드로이틴 검색현황

7.1.2.1. 국내

7.1.2.1.1 KoreaMed

chondroitin [TI] OR chondroitin [AB] : 36건

=> 2008년 이후 7건

7.1.2.2. 국외

Cochrane Library

구분	연번	검색어	검색결과
	1	MeSH descriptor Osteoarthritis explode all trees	2781
	2	(degenerative arthritis):ti,ab,kw:ti,ab,kw	2114
	3	(osteoarthritis):ti,ab,kw	4109
	4	(#1 OR #2 OR #3)	6221
	5	(chondroitin):ti,ab,kw	242
	6	MeSH descriptor Chondroitin explode all trees	204
	7	(#5 OR #6)	265
	8	(#4 AND #7)	79
SR	9	(#8), from 2008 to 2011 limit to Cochrane Reviews(2) or Other Reviews(3) or Technology Assessment(1)	6
RCT	10	(#8), from 2008 to 2011 limit to Clinical Trials	14

CRD

구분	연번	검색어	검색결과
	1	MeSH DESCRIPTOR osteoarthritis EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined	316
	2	OSTEOARTHRITIS	560
	3	degenerative NEAR arthritis	11
	4	chondroitin	21
	5	MeSH DESCRIPTOR chondroitin EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER undefined	13
	6	#1 OR #2 OR #3	565
	7	#4 OR #5	22

구분	연번	검색어	검색결과
	8	#6 AND #7	19
SR	9	#8 FROM 2008 TO 2011	6

PubMed

구분	연번	검색어	검색결과
	1	osteoarthritis[Mesh]	35606
	2	degenerative arthritis[tw]	924
	3	osteoarthritis*[tw]	44566
	4	((#1) OR #2) OR #3	45089
	5	chondroitin[Mesh]	8535
	6	chondroitin[tw]	15717
	7	((#5) OR #6)	16212
	8	(#4) AND #7	728
	9	meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tw] OR metanalysis[tw]	49572
	10	Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR CINAHL[tw] OR (National[tw] AND Library[tw])	52176
	11	(handsearch*[tw] OR search*[tw] OR searching*[tw]) AND (hand[tw] OR manual[tw] OR electronic[tw] OR bibliographi*[tw] OR database*[tw] OR #10)	68055
	12	(review[pt] OR guideline[pt] OR consensus[ti] OR guideline*[ti] OR literature[ti] OR overview[ti] OR review[ti]) AND (#10 OR #11)	46162
	13	(synthesis[ti] OR overview[ti] OR review[ti] OR survey[ti]) AND (systematic[ti] OR critical[ti] OR methodologic[ti] OR quantitative[ti] OR qualitative[ti] OR literature[ti] OR evidence[ti] OR evidence-based[ti])	96317
	14	((#9) OR #12) OR #13	163627
	15	case*[ti] OR report[ti] OR editorial[pt] OR comment[pt] or letter[pt]	1858007
	16	(#14) NOT #15	113818
	17	(#8) AND #16	46
SR	18	#17 Limits: Publication Date from 2008/01/01 to 2011/08/23	21
	19	randomized controlled trial[pt]	308233
	20	controlled clinical trial[pt]	82495
	21	randomized[tiab]	246028
	22	placebo[tiab]	134503
	23	drug therapy[sh]	1458433
	24	randomly[tiab]	169911
	25	trial[tiab]	285356
	26	groups[tiab]	1135639
	27	(((((#19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26	2843099

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

구분	연번	검색어	검색결과
	28	(animals not (humans and animals))[mh]	31727
	29	(#27) NOT #28	2839621
	30	(#29) AND #8	359
RCT	31	#30 Limits: Publication Date from 2008/01/01 to 2011/08/23	96

EMBASE

구분	연번	검색어	검색결과
	1	'osteoarthritis'/exp OR osteoarthritis	71225
	2	('degenerative' NEAR/2 'arthritis'):ab	1088
	3	('degenerative' NEAR/2 'arthritis'):ti	236
	4	#1 OR #2 OR #3	71756
	5	'chondroitin'/exp OR chondroitin	16402
	6	#4 AND #5	1465
	7	cochrane:ab	22416
	8	cancerlit:ab	598
	9	embase:ab	19014
	10	psychlit:ab OR psychlit:ab	917
	11	psychinfo:ab OR psycinfo:ab	4565
	12	cinahl:ab OR cinhal:ab	6820
	13	'science citation index':ab	1604
	14	bids:ab	372
	15	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis'	73781
	16	'analysis meta'/exp OR 'analysis meta'	56396
	17	'metaanalysis'/exp OR 'metaanalysis'	57070
	18	'systematic review'/exp OR 'systematic review'	57873
	19	'review systematic'/exp OR 'review systematic'	43476
	20	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	118500
	21	'reference lists':ab	7076
	22	bibliograph*:ab	12166
	23	'hand search':ab	705
	24	'manual search':ab	1024
	25	'relevant journals':ab	631
	26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	20561
	27	'data extraction':ab	8917
	28	'selection criteria':ab	17400
	29	#27 OR #28	25023
	30	review:it	1720826
	31	#29 AND #30	15564
	32	letter:it	743547

구분	연번	검색어	검색결과
	33	editorial:it	382163
	34	'animal'/exp OR animal	4523290
	35	'human'/exp OR human	16048516
	36	#34 NOT (#34 AND #35)	1626618
	37	#32 OR #33 OR #36	2737600
	38	#20 OR #26 OR #31	131495
	39	#38 NOT #37	125489
	40	#6 AND #39	123
SR	41	#6 AND #39 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py)	46
	42	randomized:ab,ti	297381
	43	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	308167
	44	'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'	408128
	45	placebo:ab,ti	163238
	46	'drug therapy':de	323904
	47	randomly:ab,ti	198132
	48	trial:ab,ti	349545
	49	groups:ab,ti	1345424
	50	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	2280579
	51	#50 NOT #36	2176739
	52	#6 AND #51	355
RCT	53	#6 AND #51 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py)	119

OID

구분	연번	검색어	검색결과
	1	exp Osteoarthritis/	35950
	2	(degenerative adj2 arthritis).tw.	986
	3	osteoarthriti*.tw.	27892
	4	or/1-3	44363
	5	exp chondroitin/	11885
	6	chondroitin.rn,tw.	15559
	7	or/5-6	14272
	8	4 and 7	664
	9	exp meta-analysis as Topic/	11664
	10	exp "review"/	1669140
	11	"review literature as Topic"/	3906
	12	meta analy*.tw.	34944

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

구분	연번	검색어	검색결과
	13	exp meta-analysis/	30113
	14	metaanaly*.tw.	1032
	15	meta analysis.pt.	30113
	16	(systematic adj (review*1 or overview*1)).tw.	27234
	17	or/12-19	1703132
	18	cochrane.ab.	17107
	19	cancerlit.ab.	494
	20	ambase.ab.	1
	21	(psychlit or psychlit).ab.	823
	22	(psycinfo or psychinfo).ab.	4986
	23	(cinahl or cinhal).ab.	5657
	24	science citation index.ab.	1327
	25	bids.ab.	291
	26	or/21-28	23508
	27	reference lists.ab.	5900
	28	bibliograph*.ab.	8990
	29	hand-search*.ab.	2689
	30	manual search*.ab.	1510
	31	relevant journals.ab.	459
	32	or/30-34	17545
	33	data extraction.ab.	6585
	34	selection criteria.ab.	14519
	35	36 or 37	19962
	36	review.pt.	1666531
	37	38 and 39	13840
	38	letter.pt.	723211
	39	editorial.pt.	281786
	40	comment.pt.	449286
	41	animal/	4850896
	42	human/	12003371
	43	44 not (44 and 45)	3569967
	44	or/41-43,46	4610554
	45	20 or 29 or 35 or 40 or 45	12232659
	46	45 not 44	11147267
	47	8	664
	48	limit 47 to humans	514
	49	48 and 46	481

구분	연번	검색어	검색결과
SR	50	limit 49 to yr="2008 -Current"	108
	51	randomized controlled trial.pt.	314177
	52	controlled clinical trial.pt.	83186
	53	randomized.ab.	220043
	54	placebo.ab.	127399
	55	drug therapy.fs.	1486777
	56	randomly.ab.	158898
	57	trial.ab.	227567
	58	groups.ab.	1054838
	59	or/51-58	2749488
	60	(animals not (human and animals)).sh.	4850896
	61	59 not 60	2167144
	62	8 and 61	276
RCT	63	limit 62 to yr="2008 -Current"	72

7.2. 선택된 문헌의 질 평가 결과

Sawitzke 2010

Methods	randomized placebo-controlled trial double-blind parallel group GAIT 2 yr follow-up study
Participants	OA patients from this subset of GAIT n= 662(glucosamine 134, placebo 131, chondroitin 126, glu+chon 129, celecoxib 142) * assessable pts 326 persons (glucosamine 71, placebo 61, chondroitin 64, glu+chon 59, celecoxib 71) female (%) = 65.1~73.0% each group mean age : nearly 57 yrs
Interventions	Intervention: orally 1) GLS HCL 500mg tid 2) Chon sulfate 400mg tid 3) GLS HCL 500mg + Chon sulfate 400mg tid

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

	Control 4) Celecoxib 200mg once daily 5) placebo daily Duration : 2 yr
Outcomes	the likelihood of reaching a 20% reduction in WOMAC Pain score from baseline the actual amount of pain reduction attributable to each treatment the WOMAC function subscale and the likelihood of achieving an Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)/Osteoarthritis Research Society International (OARSI) response over 24 months Adverse events
Notes	Country : USA(9sites) Funding : Supported by NIH (National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases and National Center for Complementary and Alternative Medicine, contract N01-AR-2236) Withdrawal rate : not reported

Risk of bias table

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	similar to GAIT study 1(기존보고서 Clegg 2006)
Allocation concealment?	Yes	similar to GAIT study 1(기존보고서 Clegg 2006)
Blinding?	Yes	similar to GAIT study 1(기존보고서 Clegg 2006)
Incomplete outcome data addressed?	Unclear	*modified ITT analysis => PP analysis
Free of selective reporting?	Yes	similar to GAIT study 1(기존보고서 Clegg 2006)
Free of potential bias relevant use of cointervention?	Yes	similar to GAIT study 1(기존보고서 Clegg 2006)
Free of potential bias relevant industrial funding?	Yes	similar to GAIT study 1(기존보고서 Clegg 2006)

Chopra 2011

Methods	randomized double-blind placebo-controlled parallel group multi-center
Participants	knee OA n= 245(35 patients per arm; 7 arms) female : male = 176 : 69 mean age= about 54~57.5 yrs each group
Interventions	Intervention: orally GLS sulfate 250mg*2 bid for 16 weeks Control: placebo
Outcomes	Active pain : VAS(0-10) WOMAC index pain VAS on rest and in walking time AEs
Notes	Country: India funding: Supported by NMITLI Cell, Council of Scientific and Industrial Research (CSIR), Government of India. withdrawal rate: 17.6%(43 patients)

Risk of bias table

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	assigned a treatment arm based on a randomization schedule generated by standard software
Allocation concealment?	Yes	assigned a treatment arm based on a randomization schedule generated by standard software under the supervision of a senior investigator (B.Patwardhan) who was not actively associated with the actual clinical trials.
Blinding?	Yes	Blinded coded trial material (investigational products) and randomization schedules were provided by SHS. As the coordinating center, CRD organized pretrial sessions for protocol discussion and standardization of clinical procedures. The clinical coordinator (M. Saluja) from CRD visited other trial sites at regular intervals to check trial progress and documents as per the GCP guidelines. An independent

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

			referee was also designated by the CSIR to visit all the trial sites and carry out a trial audit.
Incomplete outcome data addressed?	Yes		assessed by an intention-to-treat analysis with the "last observation carried forward."
Free of selective reporting?	Unclear		study protocol was not searched
Free of potential bias relevant use of cointervention?	Yes		All other pain relieving medications were discontinued but oral paracetamol (500 mg tablet taken 3 to 4 times in a day) was permitted as a rescue medication on need basis. However, if the pain became intolerable, the wash-out phase was terminated prematurely and the patient entered the trial intervention phase. Mean number of oral paracetamol tablets : no significant difference between glucosamine and placebo groups
Free of potential bias relevant industrial funding?	No		Funded and supported by NMITLI Cell, Council of Scientific and Industrial Research (CSIR), Government of India.

7.3. 선택된 문헌의 자료추출 결과

Study	Intervention	Control		Outcome (unit)	Baseline (mean, SD)			End of study			Change from baseline		Difference between groups		Timing of outcome measure (month)	p-value (between groups)	Note	
					I	C	I	C	I	C	I	C						
Sawitzke 2010	Glucosamine HCL 1,500 mg/day	placebo	celecoxib 200mg	WOMAC pain(0-100)	45.9 15.5	47.9 14.9	46.4 15.0	20.8 19.4	22.5 17.7	18.3 19.2			(-0.97), 95%CI (-5.66, 3.72)	referent	(-2.71), 95%CI (-7.18, 1.77)	24		
				WOMAC function(0-100)	43.4 18.3	45.8 18.8	44.5 19.0	22.4 20.6	24.7 18.5	21.6 20.7			(0.56), 95%CI (-4.69, 5.82)	referent	(-0.93), 95%CI (-6.02, 4.16)	24		
				Adverse effects (AE reported at least once per patient)	AEs statistically divergent from placebo were mild, showed no important differences and were evenly distributed among treatment groups										24			
Chopra 2011	Glucosamine sulfate 1,500 mg/day	placebo		Active VAS pain(0-10)	6.5	6.4						1.43	1.38			4	NS	
				WOMAC pain(0-96)	8.0	9.0							1.5	2.9			4	NS
				WOMAC-DIFF(0-96)	26.0	28.2							4.4	7.5			4	NS
				Adverse effects & serious AEs	All AE were mild and were treated symptomatically. None of the patients with AE required invasive intervention or an imaging study.										4			

7.4. 배제된 문헌목록과 사유

7.4.1. 개요

본 연구에 포함되지 않은 문헌들과 그 배제 사유는 다음과 같다. 각 문헌은 제1저자를 기준으로 알파벳순으로 나열하였다.

7.4.2. 배제된 문헌목록과 사유

배제사유 : 기존 보고서에 포함된 연구

Black C, Clar C, Henderson R, MacEachern C, McNamee P, Quayyum Z et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009; 13(52):1148.

Bruyere O, Scholtissen S, Neuprez A, Hiligsmann M, Toukouki A, Reginster JY. Impact of chondroitin sulphate on health utility in patients with knee osteoarthritis: towards economic analysis. *J Med Econ* 2009; 12(4):356-360.

Hochberg MC, Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis & Cartilage* 2010; 18 Suppl 1:S28-S31.

Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c4675.

배제사유 : 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구

Rubio-Terres C. An economic evaluation of chondroitin sulfate and

non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study. *Reumatol Clin* 2010; 6(4):187-195.

Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, Severens JL, Herrero-Beaumont G, Rovati L et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract* 2010; 64(6):756-762.

배제사유 : 18세 이상의 골관절염 환자를 대상으로 하지 않은 연구

Moller I, Perez M, Monfort J, Benito P, Cuevas J, Perna C et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis & Cartilage* 2010; 18 Suppl 1:S32-S40.

Stuber K, Sajko S, Kristmanson K. Efficacy of glucosamine, chondroitin, and methylsulfonylmethane for spinal degenerative joint disease and degenerative disc disease: a systematic review. *J Can Chiropr Assoc* 2011; 55(1):47-55.

Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K, Wilkens P et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(1):45-52.

Zhang YX, Dong W, Liu H, Cicuttini F, de Court, Yang JB et al. Effects of chondroitin sulfate and glucosamine in adult patients with Kaschin-Beck disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29(4):357-362.

배제사유 : 글루코사민을 중재로 하지 않은 연구

Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, MacKey AL, Kjaer M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(8):1185-1193.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):982-989.

7.5. 참고문헌

1. 김수영 등. 체계적문헌고찰 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2011.
2. 김수영 등. 임상연구 문헌의 질평가 도구 개발 연구. 건강보험심사평가원. 2009.
3. 민병현, 김성철. 골관절염의 새로운 치료법. 대한 임상노인의학회 춘계학술대회 자료집 2009;121-129.
4. 대한슬관절학회. 슬관절 골관절염 치료지침_Guidelines for the treatment of osteoarthritis of the knee. J Korean knee soc. 2010;22(1):69-74.
5. 배상철 등. 골관절염 환자에서 글루코사민과 콘드로이틴의 효과. 한국보건의료연구원. 2009.
6. 서울아산병원. Interna medicine manual. 3rd ed. 2008. 서울:군자출판사
7. 이영호, 송관규. 골관절염의 치료. 노인병 1999;3(4):20-24.
8. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). American Academy of Orthopaedic Surgeons treatment of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty) (1st ed.). 2008. Illinois. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2008.
9. Chopra A, Saluja M, Tillu G et al. A randomized controlled exploratory evaluation of standardized ayurvedic formulations in symptomatic osteoarthritis knees: a government of India NMITU Project. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2011.
10. Richmond JC. AAOS adopts clinical practice guidelines on OA Knee. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2009.
11. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. Ann Rheum dis 2010;69:1459-1464.
12. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis and cartilage 2010;18:476-499.
13. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

management of hip and knee osteoarthritis part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage* 2008;16:137-162.

14. Wandel S, Juni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:C4675.

7.6. 참고_식약청 의약품 재평가 결과(2010)

의 약 품 재 평 가 결 과

- ◆ 글루코사민황산염
- ◆ 황산콘드로이틴나트륨

7.6.1. 글루코사민항산염

글루코사민항산염(35품목)

번호	업체명	제품명	제조/수입
1	(주)그린제약	루사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
2	(주)넥스팜코리아	코사린캡셀(결정황산글루코사민)	제조
3	(주)바이넥스	바이넥스글루코사민500캡슐(결정황산글루코사민)	제조
4	(주)바이넥스	오라테오캡셀(결정황산글루코사민)	제조
5	(주)서울제약	글루본캡셀(결정황산글루코사민)	제조
6	(주)유한메디카	테오라민500캡슐(결정황산글루코사민)	제조
7	(주)이텍스제약	오소민500캡슐(결정황산글루코사민)	제조
8	(주)이텍스제약	오소민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
9	(주)제이알피	글루진캡슐(결정황산글루코사민)	제조
10	(주)한국알리코팜	오스코민500캡슐(결정황산글루코사민)	제조
11	경남제약(주)	글루사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
12	대우제약(주)	류마리스500캡슐(결정황산글루코사민)	제조
13	대우제약(주)	류마리스캡셀(결정황산글루코사민)	제조
14	대원제약(주)	굿사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
15	대원제약(주)	대원결정황산글루코사민캡슐500밀리그램	제조
16	대한뉴팜(주)	오스텐캡슐(결정황산글루코사민)	제조
17	미래제약(주)	골인캡슐(결정황산글루코사민)	제조
18	보람제약(주)	오스코진캡슐(결정황산글루코사민)	제조
19	삼진제약(주)	오스테인캡셀(결정황산글루코사민)	제조
20	신일제약(주)	골사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
21	아주약품공업(주)	큐로민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
22	알파제약(주)	알파글루코사민캡슐500밀리그램	제조
23	영일제약(주)	코사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
24	영풍제약(주)	코스민-500캡슐(결정황산글루코사민)	제조
25	영풍제약(주)	코스민캡셀(결정황산글루코사민)	제조
26	유니메드제약(주)	아트스캡슐(결정황산글루코사민)	제조
27	일양약품(주)	조인사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
28	진양제약(주)	글로벌캡슐(결정황산글루코사민)	제조
29	청계제약(주)	오사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
30	태극제약(주)	루사테민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
31	한국마이팜(주)	루마시딘캡슐(결정황산글루코사민)	제조
32	한국웨일즈제약(주)	글루코민캡셀(결정황산글루코사민)	제조
33	한국콜마(주)	류마코민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
34	한국프라임제약(주)	콜사민캡슐(결정황산글루코사민)	제조
35	한국휴텍스제약(주)	글루콘캡슐(결정황산글루코사민)	제조

허가기준

구분	기 허 가 내 용	재 평 가 내 용
효능 효과	(캡슐제) 312.5mg(250), 625mg(500) 다음 질환에 사용할 수 있다. 골관절염(퇴행성관절질환)	(캡슐제) 312.5mg(250), 625mg(500) 경증에서 중등도의 골관절염(퇴행성관절염)
용법 용량	(캡슐제) 성인 : 황산글루코사민으로서 1회 500mg 1일 3회 식전에 6주간 경구 투여한다.	(캡슐제) 성인 : 황산글루코사민으로서 1회 500mg을 1일 3회 6주간 복용한다.
사용 상의 주의 사항	(캡슐제) 1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것 1) 이 약에 과민증 환자 2) 결핵 환자 3) 임부, 수유부 4) 황에 불내성인 환자 2. 다음과 같은 경우 이 약의 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것. 이 약 중에 황이 함유되어 있으므로 위통 등의 소화기질환의 가능성이 있다. 3. 다음과 같은 경우(사람)는 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 1) 만성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다. (1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 감량 휴약 등의 적절한 조치를 한다. (2) 약물요법 이외의 치료법도 고려한다. 2) 급성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다. (1) 급성염증, 동통 및 발열의 정도를 고려하여 투여한다.	(캡슐제) 1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것. 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 (갑각류 알레르기 포함) 및 그 병력이 있는 사람 2) 급성 관절통 환자 2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 1) 다음의 약물을 투여받고 있는 사람 (1) 와파린 : 국제정상화비율(INR)이 높아진다. 와파린 치료 환자에 있어 글루코사민 치료 시작 시 또는 치료종료시에 국제정상화비율(INR)을 모니터링한다. (2) 테트라사이클린 : 병용투여 시 테트라사이클린의 소화관 흡수가 증가될 수 있다. (3) 페니실린, 클로람페니콜 : 병용투여 시 페니실린, 클로람페니콜의 소화관 흡수가 감소될 수 있다. 2) 천식 환자 : 천식이 악화될 수 있다. 3) 18세 미만 : 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 부작용 발현에 특히 유의한다. 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임부투여에 대한 충분한 사용 경험 이 없다) 5) 간장애환자, 신장애 환자(이 환자들의 투여 용량에 대한 자료가 없다)

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

<p>(2) 원칙적으로 동일한 약물의 장기투여는 피한다.</p> <p>3) 다른 소염진통제와 병용은 피하는 것이 바람직하다.</p> <p>4) 고령자에 있어서 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 부작용 발현에 특히 유의한다.</p> <p>4. 저장상의 주의사항</p> <p>1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.</p> <p>2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.</p>	<p>3. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한 이 첨부문서를 소지할 것.</p> <p>1) 중추신경계 : 두통, 피곤함, 졸림.</p> <p>2) 소화기계 : 구역·구토, 복통, 소화불량, 변비, 설사</p> <p>3) 피부 : 습진, 가려움, 발진</p> <p>4. 기타 이 약의 복용 시 주의할 사항</p> <p>1) 증상개선은 복용 수주 후부터 나타날 수 있다.</p> <p>2) 복용 시작 6주 후에도 증상이 좋아지지 않으면, 복용 지속여부에 대해 의사, 약사와 상담해야 한다.</p> <p>3) 당뇨병 환자 : 이 약은 골격근의 인슐린 저항성을 높일 수 있기 때문에 복용하는 동안 혈당 체크를 자주 해야 한다.(동물 실험에서 혈당을 높인다는 보고가 있다.)</p> <p>4) 심혈관 질환 위험 환자 : 고콜레스테롤 혈증이 관찰될 수도 있으므로 혈중 지질 농도를 체크한다.</p> <p>5) 만성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.</p> <p>(1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다.</p> <p>(2) 약물요법 이외의 치료법도 고려한다.</p> <p>5. 저장상의 주의사항</p> <p>1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.</p> <p>2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.</p>
--	---

글루코사민황산염

▶ 효능·효과

(캡슐제)

경증에서 중등도의 골관절염(퇴행성관절염)

▶ 용법·용량

(캡슐제)

성인 : 황산글루코사민으로서 1회 500mg을 1일 3회 6주간 복용한다.

▶ 사용상의 주의사항

(캡슐제)

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것.
 - 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응(갑각류 알레르기 포함) 및 그 병력이 있는 사람
 - 2) 급성 관절통 환자
2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.
 - 1) 다음의 약물을 투여받고 있는 사람
 - (1) 와파린 : 국제정상화비율(INR)이 높아진다. 와파린 치료 환자에 있어 글루코사민 치료 시작 시 또는 치료종료시에 국제정상화비율(INR)을 모니터한다.
 - (2) 테트라사이클린 : 병용투여 시 테트라사이클린의 소화관 흡수가 증가될수 있다.
 - (3) 페니실린, 클로람페니콜 : 병용투여 시 페니실린, 클로람페니콜의 소화관 흡수가 감소될 수 있다.
 - 2) 천식 환자 : 천식이 악화될 수 있다.
 - 3) 18세 미만 : 필요한 최소량으로 신중히 투여하고 부작용 발현에 특히 유의한다.
 - 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임부투여에 대한 충분한 사용 경험이 없다)
 - 5) 간장애환자, 신장애 환자(이 환자들의 투여 용량에 대한 자료가 없다)
3. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.

상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것.

 - 1) 중추신경계 : 두통, 피곤함, 졸림.
 - 2) 소화기계 : 구역·구토, 복통, 소화불량, 변비, 설사

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

- 3) 피부 : 습진, 가려움, 발진
- 4. 기타 이 약의 복용 시 주의할 사항
 - 1) 증상개선은 복용 수주 후부터 나타날 수 있다.
 - 2) 복용 시작 6주 후에도 증상이 좋아지지 않으면, 복용 지속여부에 대해 의사, 약사와 상담해야 한다.
 - 3) 당뇨병 환자 : 이 약은 골격근의 인슐린 저항성을 높일 수 있기 때문에 복용하는 동안 혈당 체크를 자주 해야 한다.(동물 실험에서 혈당을 높인다는 보고가 있다.)
 - 4) 심혈관 질환 위험 환자 : 고콜레스테롤 혈증이 관찰될 수도 있으므로 혈중 지질 농도를 체크한다.
 - 5) 만성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.
 - (1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다.
 - (2) 약물요법이외의 치료법도 고려한다.
- 5. 저장상의 주의사항
 - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
 - 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.

7.6.2. 황산콘드로이틴나트륨

황산콘드로이틴나트륨(9품목)

번호	업체명	제품명	제조/수입
1	안국약품(주)	콘트로캡슐	제조
2	위더스제약(주)	콘드린캡셀400밀리그람	제조
3	(주)서울제약	콘드로친캡셀	제조
4	한국유나이티드제약	콘드로민캡셀400밀리그람	제조
5	한국휴텍스제약(주)	콘플러스정	제조
6	삼진제약(주)	콘로인캡셀	제조
7	한국웨일즈제약(주)	헬스콘정	제조
8	유니메드제약(주)	뉴티스캡슐	제조
9	동성제약(주)	콜로인캡슐	제조

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

***성분명 : 황산콘드로이틴나트륨**

허가기준

구분	기 허 가 내 용	재 평 가 내 용
효 능 효 과	(정제) 260mg, 400mg (캡슐제) 400mg 다음 질환에 사용할 수 있다. 퇴행성관절염, 관절통, 신경통, 견관절 주위염, 음 향외상성난청	(정제) 260mg, 400mg (캡슐제) 400mg <u>경증에서 중등도의 골관절염(퇴행성관절염)</u>
용 법 용 량	(정제) 260mg 성인 : 황산콘드로이틴나트륨으로서 1회 520mg 1 일 3회 식간에 복용한다. (정제)(캡슐제) 400mg 성인 : 황산콘드로이틴나트륨으로서 1회 400 ~800 mg 1일 2회 식간에 복용한다.	(정제) 260mg 성인 : 황산콘드로이틴나트륨으로서 1회 520mg을 1일 3회 복용한다. (정제)(캡슐제) 400mg 성인 : 황산콘드로이틴나트륨으로서 1회 400 ~800mg을 1일 2회 복용한다.
사 용 상 의 주 의 사 항	(정제)(캡슐제) 1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것. 1) 이 약의 성분에 과민반응 환자 2) 16세 미만의 어린이 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 2. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능 한 한 이 문서를 소지할 것. 1) 과민반응: 드물게 발진 등이 나타날 수 있다. 2) 소화기계 : 가벼운 구역, 구토, 변비, 드물게 설 사, 식욕부진 등의 증상이 나타날 수 있다. 3) 피부 : 홍반, 두드러기, 습진, 반점구진, 가려움 증, 부종이 나타날 수 있다. 4) 기타 : 신부전 또는 심부전 환자에게 부종이나 수분저류가 나타날 수 있다. 3. 저장상의 주의사항	(정제)(캡슐제) 1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것. 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 사람 2) 급성 관절통 환자 3) 16세 미만 2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하기 전에 의 사, 치과의사, 약사와 상의할 것. <u>임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(이 약은 임부나 수유부에게 권장되지 않는 다)</u> 3. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능 한 한 이 첨부문서를 소지할 것. 1) 소화기계 : 구역·구토, 변비, 설사, 식욕부진 2) 피부 : 홍반, 두드러기, 습진, 발진, 반구진성 발 진, 가려움, 부종

<p>1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.</p> <p>2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품의 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.</p>	<p>3) 기타 : 부종·수분저류(신부전 또는 심부전 환자)</p> <p>4. 기타 이 약의 복용 시 주의할 사항</p> <p>만성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.</p> <p>1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다.</p> <p>2) 약물요법 이외의 치료법도 고려한다.</p> <p>5. 저장상의 주의사항</p> <p>1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.</p> <p>2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품의 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.</p>
---	---

황산콘드로이틴나트륨

▶ **효능·효과**

(정제) (캡슐제)

경증에서 중등도의 골관절염(퇴행성관절염)

▶ **용법·용량**

(정제) 260mg

성인 : 황산콘드로이틴나트륨으로서 1회 520mg을 1일 3회 복용한다.

(정제)(캡슐제) 400mg

성인 : 황산콘드로이틴나트륨으로서 1회 400~800mg을 1일 2회 복용한다.

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

▶ 사용상의 주의사항

(정제)(캡슐제)

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것.
 - 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 사람
 - 2) 급성 관절통 환자
 - 3) 16세 미만
2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.
임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(이 약은 임부나 수유부에게 권장되지 않는다)
3. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.
상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것.
 - 1) 소화기계 : 구역·구토, 변비, 설사, 식욕부진
 - 2) 피부 : 홍반, 두드러기, 습진, 발진, 반구진성 발진, 가려움, 부종
 - 3) 기타 : 부종·수분저류(신부전 또는 심부전 환자)
4. 기타 이 약의 복용 시 주의할 사항
만성질환에 사용하는 경우에는 다음 사항을 고려한다.
 - 1) 장기투여하는 경우 정기적인 임상검사(요검사, 혈액검사, 간기능검사 등)를 하고 이상이 있을 경우 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다.
 - 2) 약물요법 이외의 치료법도 고려한다.
5. 저장상의 주의사항
 - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
 - 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품의 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.

7.7. 참고_보건의료근거평가기관 연구결과의 정책 반영 사례(국외)

7.7.1. 독일 IQWiG (Institut Fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

- 독립적인 연방기관이며 의료기술평가를 수행하고 건강보험 의사결정을 지원함
- 보건부 또는 연방공동위원회(Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA)는 요양급여, 의료의 질, 경제성 평가를 이 기관에 위탁함
- 위탁받은 주제에 대해 근거중심으로 질병의 특성과 중증도, 치료적 효과의 크기, 대체 치료의 가능성, 부작용과 역효과의 위험성을 평가하여 초안 보고서 작성
- 초안 보고서는 환자, 산업체 등 이해당사자의 자문을 거친 이후 발간됨
- 편익과 위험에 대한 근거의 요약 및 고찰을 포함하여 최종 보고서를 연방공동위원회에 제출
- 연방공동위원회에서 이 보고서를 바탕으로 요양급여에 대한 급여과 보상 결정
- 자료: 근거와가치 2010.4, Dr. Klaus Koch(Institute for Quality and Efficiency in Health Care), 요양급여 결정과정 개선방안(건강보험심사평가원, 연구보고서 2009-II)

7.7.2. 호주 MSAC (Medical Services Advisory Committee)

- 의료기술평가를 담당하는 국가기관의 하나
- 의료기술평가는 MSAC과 계약된 연구기관에서 용역 형태로 진행함
- 신의료기술, 기구 및 장비에 대한 안전성, 임상효과성, 비용효과성을 검토함
- MSAC의 평가소위원회에서는 외부평가기관이 제출한 HTA 보고서, 신청자가 제출한 보고서, 신청자의 의견/전문가 비평을 검토함
- 결과는 장관에게 공식적으로 권고함
- 보건국 장관은 MSAC의 조언을 참조하고, 보험 급여에 대한 결정을 내리는 데 있어

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

정책 및 수가의 참고자료로 활용함

- 근거가 설득력이 있으며, 메디케어급여목록에 등재시킬 것을 권고함
 - 근거는 메디케어급여목록에 등재되는 것이 부적절하다고 권고함
 - 근거가 확실치 않으나 처치가 등재된 비교대상 보다 더 안전하고, 더 효과적이며 더 비용효과적일 수 있는 것으로 권고함. 기술이나 처치의 더 심도있는 평가를 강화하기 위해 임시재정 지원을 권고함
- 자료: 근거와가치 2011.6, 이선희(신의료기술평가사업본부 평가사업팀), 요양급여 결정과정 개선방안(건강보험심사평가원, 연구보고서 2009-II)

7.7.3. 영국 NETSCC (NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre)

- 보건의료분야의 연구효율성을 향상시키고자 설립된 종합기획기관
- 의료기술평가는 의료중재의 효능, 효과, 비용 및 기타의 영향에 대한 평가를 포함함
- 기술평가와 관련된 NIHR 의료기술평가 프로그램과 효능 및 메커니즘 평가 프로그램을 운영함
- NIHR 의료기술평가 프로그램: NHS의 의료서비스 기획자, 제공자, 수혜자들을 위하여 의료서비스의 치료 및 검진의 효과, 비용 및 광범위한 영향에 대한 연구 정보를 제공함. 모든 프로젝트 결과는 Health Technology Assessment에 게재됨.
- 또한 NICE의 Multiple technology appraisal (MTA), single technology appraisal (STA)에 평가결과 제공
- MTA는 NICE에 제안된 주제에서 선정과정을 거친 후 결정된 주제를 진행함. 근거 평가, 전문가 조언, 과학적 및 사회적 가치 판단으로 진행됨
- MTA 최종보고서는 지침으로 발행됨
- 자료: 근거와가치 vol 7,
요양급여 결정과정 개선방안(건강보험심사평가원, 연구보고서 2009-II)

7.7.4. 캐나다 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

- 연방수준에서 신의료기술평가 및 경제성 평가를 수행함

- 연방정부, 지방정부, 병원 등에서 의료기술평가를 요청함
- 환자와 보건의료체계 모두에 있어 의료기술에 대한 유효성과 비용-효과성 및 기술과 그의 사용으로 인한 영향을 평가함.
- 이러한 정보는 공공재원의 지원을 결정하는 정책결정자에게 제공함
- 국가적 차원에서 지원해야 하는 기술을 결정, 보험급여로 연계
- 웹사이트나 설명회 등을 통해 이해관계자나 국민에게 공표

7.7.5. 태국 HiTAP

- 보건의료정책 결정에 반영하기 위한 주제 선정(보건의료정책과 밀접하게 연계된 정책 입안자들의 긴급한 요청에 부응하여 연구 주제가 결정되기도 함)
- 의료기술평가과정에서 관련 정책입안자, 전문가, 학자, 기업 및 시민사회 조직 등이 참여함으로써 방법론에 대한 이해와 신뢰, 연구결과가 정책에 반영되는데 있어서의 타당성을 보장함
- HiTAP은 민간부문의 지원을 받지 않는다는 엄격한 운영규정 때문에, 독립 연구소라는 중립적인 입장은 정책 결정자들이 쉽게 권고안을 수용할 수 있도록 함
- 하지만 권고안이 법적 구속력을 가지고 있지는 않음
- 자료: 근거와가치 2011.4, Yot Teerawattanon (Leader of Health Intervention and Technology Assessment Program)

7.7.6. 스웨덴 SBU

- 보건의료정책과 의료행위에 대한 자문을 제공함
- SBU 보고서는 중앙, 지방, 지자체에서 보건의료 지침을 세우는 데 사용됨
- 그러나 규제 기능을 갖고 있지는 않음
- 자료: 근거와가치 2011.10예정, 최하영(연구기획단 성과확산팀)

골관절염 환자에서 글루코사민의 임상적 효과

국외사례

국가(기구)	설립연도	취지
미국 (AHRQ)	1999년 (전신: AHCPR 1989년 OTA 1972년)	보건의료의 질, 안전성, 유효성, 비용효과성을 향상시키기 위한 연구지원 목적으로 설립 자체 또는 현 15개 근거·위주진료센터와 협력 하에 CMS를 위한 의료기술평가 업무수행
캐나다 (CADTH)	1989년 시험 운영 1999년 영구조직화 처음 의료행위만, 추후 약제 포함	임상적 유효성과 비용효과성의 평가로 의료기술에 대한 치우침 없고 신뢰할 만한 정보를 제공하기 위하여 설립
호주 (MSAC)	1998년	국가가 제공하는 의료범위 내 급여 결정을 위해 안전성, 임상적 유효성, 및 비용 효과성 측면에서 과학적 근거의 제시할 목적
스웨덴 (SBU)	1987년 working committee 형태로 시작 1992년 영구조직화	보건의료자원의 합리적 사용 제고
영국 (NETSCC)	1993년 의료기술평가 시작. 1996년 조직설립	의료 기술의 비용, 효과, 영향에 대한 양질의 연구를 확실히 함으로 NHS에서 가장 유효하게 사용될 수 있도록 하기 위한 목적으로 설립

발행일 2011. 10. 27
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

