

行政院衛生署中醫藥委員會 100 年度  
研究計畫成果報告

教學醫院成立中藥臨床試驗中心

**Chinese medicine clinical trial center project in  
Chung Shan medical university hospital**

執行機構：中山醫學大學附設醫院

計畫主持人：魏正宗

研究人員：蘇奕彰、游明謙、陳嘉蘋、郜淑慧、楊舒婷、  
陳佳音

執行期限：99 年 1 月 1 日至 100 年 12 月 31 日

**\*\* 本研究報告僅供參考，不代表本會意見，依合約之規定：  
如對媒體發布研究成果應事先徵求本會同意 \*\***

## 目錄

摘要	5
Abstract	6
壹、前言	7
貳、材料與方法	
一、研究方法	9
二、試驗倫理	9
三、研究設計	9
四、資料之搜集處理及統計分析方	12
參、結果	13
肆、討論	15
伍、結論與建議	16
陸、參考文獻	16
柒、圖、表	18

# 教學醫院成立中藥臨床試驗中心

魏正宗

中山醫學大學附設醫院 風濕免疫科／中藥臨床試驗中心

## 摘要

### 研究目的

評估中藥複方 OA1 改善骨關節炎之有效性與安全性。

### 研究方法

本研究採用單一中心、平行、隨機、雙盲、第二期、安慰劑對照式臨床試驗，納入 60 位經醫師診斷為膝部或腕部骨關節炎患者。經 2：1 隨機分派後，40 位分派至治療組服用中藥複方 OA1 龜鹿二仙膠膠囊，20 位分派到安慰劑組，進行為期 12 週臨床試驗。

納入條件為(1)20 歲以上之成年人；(2)能了解本研究目的，並願意簽署受試者同意書；(3)經醫師診斷為膝部或腕部骨關節炎患者；(4)經醫師 X-光認定及判讀證實關節間隙狹窄或骨刺；(5)在隨機進入試驗前若有使用非類固醇或類固醇之骨關節炎藥物需穩定劑量服用至少 1 週；(6)經 WOMAC 骨關節炎指標之疼痛程度評估 (Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) LK3.0 Osteoarthritis Index pain subscale) 於過去 2 週至少具有 >4 分之疼痛感。排除條件為(1)懷孕、哺乳婦女或半年內計劃懷孕的婦女；(2)化學治療或放射治療中的癌症病人。

主要療效指標為兩組於第 12 週之 WOMAC 相較於第 0 週之差異。次要指標為(1)兩組於第 12 週之血清骨代謝指標 osteocalcin, C-terminal telopeptide (CTX) 相較於第 0 週之差異；(2)兩組於第 4, 8 週之 WOMAC 相較於第 0 週之差異；(3)兩組於第 4, 8, 12 週之 Visual analogue scale (VAS)、SF-36 健康生活品質量表、patient global assessment (PGA) 相較於第 0 週之差異；(4)兩組於第 12 週之高敏感度 C-反應蛋白 (Hs-CRP)、紅血球沈降素速率 (ESR) 相較於第 0 週之差異；(5)兩組於第 12 週有效率(Response rate)的差異，其定義為治療至第 12 週 WOMAC 進步 30% 以及 VAS 進步 30%。

### 結果與討論

本研究共納入 60 位骨關節炎患者，並隨機分派至治療組(N=40)及安慰劑組(N=20)，經過 12 週的試驗階段後，共 11 位(18%)受試者退出(7 vs 4,  $p = 1.000$ )，治療組與安慰劑組分別有 33 位受試者及 16 位受試者完成試驗。

經過 12 週的治療後 WOMAC 於治療組有下降趨勢，但與安慰劑組相比未達統計顯著差異(-45.7% vs -47.0%,  $p = 0.894$ )。VAS 於治療組有下降趨勢，但兩組間未有顯著差異(-23.5% vs -14.4%,  $p = 0.168$ )。有效率於治療組有比較高的比例，但兩組間未達統計顯著差異(32.5% vs 20.0%,  $p = 0.375$ )。若將受試者依中醫體質量表(Body Constitution Questionnaire, BCQ) 區分體質，治療組之有效率分別為體質陰虛(30.4%, 7/36)、體質陽虛(21.7%, 5/37)及體質痰濕瘀滯(18.8%, 3/28)，雖與安慰劑組相比未達統計顯著差異，但可發現在體質陰虛的受試者較有改善的趨勢。

本研究礙於樣本數太少，在有效性部分未看到顯著結果，但也無發生明顯副作用。

### 結論

龜鹿二仙膠服用十二週無明顯副作用，對骨關節炎病人無顯著療效，但對於體質陰虛的骨關節炎受試者有改善的趨勢，建議未來可進行更大型研究。

關鍵詞：中藥、臨床試驗、龜鹿二仙膠、骨關節炎

# **Traditional Chinese Medicine Formula OA1 in the Treatment of Osteoarthritis of Knees or Hips. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.**

**James Cheng-Chung Wei, M.D., Ph.D.**

**Department of Rheumatology & Chinese Medicine Clinical Trial Center  
Chung Shan Medical University Hospital**

## **ABSTRACT**

**Aim :** To investigate the efficacy and safety of OA1 Extract capsules in the treatment of patients with knee of hip osteoarthritis (OA).

**Methods :** This trial was a 12 weeks' randomized, double-blind, placebo-controlled study. The study was approved by the Institutional Review Board of Chung Shan Medical University hospital, and signed informed consent was obtained from each patient. Sixty patients of osteoarthritis of knees or hips were enrolled in this study. Inclusion criteria were: age 20 to 80 years; primary osteoarthritis in at least 1 knee or hip, verified; at least moderate pain during 2 weeks before random assignment to treatment, as identified by the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) LK3.0 Osteoarthritis Index pain subscale for more than 4.

Primary outcome measures were WOMAC at week 12. Secondary outcome measures were WOMAC at week 4 and 8; Visual analogue scale (VAS) , Quality of life by SF-36, patient global assessment (PGA), at week 4, 8 and 12; serum levels of osteocalcin, C-terminal telopeptide(CTX), Hs-CRP, and ESR.

**Statistics:** The intent-to-treat analysis group consisted of all randomly assigned, treated patients. For any missing data, the last observation was carried forward. Baseline demographic variables, acetaminophen consumption, and compliance were analyzed by means of the  $\chi^2$  test, Fisher's exact test or analysis of variance, as appropriate. Change in each WOMAC subscale score (final minus baseline) was analyzed by means of analysis of covariance, with the baseline score as a covariate. All statistical tests were 2-sided and performed at the 0.05 level of significance.

**Results:** Sixty patients with OA were enrolled in this 12 weeks' clinical trial. Dropout rate was 18% ( 7 in the treatment arm, 5 in the placebo arm,  $p=1.00$ ). At week 12, there were no statistical significance of WOMAC, pain VAS scale, SF-36, PGA and biomarkers. However, there was a trend of improvement in subgroup of Yin-deficiency body composition pattern. No significant adverse events were noted.

**Conclusion:** TCM formula OA1 was well tolerated in patients with osteoarthritis in this 12 weeks clinical trial. The efficacy endpoints were negative. However, there was a trend toward benefit in subgroup of Yin-deficiency body composition pattern.

**Keywords :** Traditional Chinese Medicine, Herbs, Clinical trial, Osteoarthritis

## 壹、前言

行政院在 1995 年提出發展中藥為重點項目之一，並於 1997 年訂定之發展策略中，明訂中藥科學化為二十四項重點發展項目之一，行政院中醫藥委員會 1998 年 6 月 29 日公告「中藥新藥查驗登記須知」並於 1999 年 10 月 20 日修正定案。藥政處亦於 2000 年 3 月公告「植物抽取新藥臨床試驗基準」，即期望能將台灣建立為中草藥的科技島。政府積極推動中草藥生物科技，並將此列為國家重要政策之一。在 2001 年即建立「全國性中藥不良反應通報系統」機制，隨時掌控會有副作用的藥品，更在 2002 年規劃「中藥用藥安全五年計畫」，於 2004 年執行，並將其訂為中藥品質管制啟動年，確保民眾中藥用藥安全 (1)。

骨關節炎 (Osteoarthritis, OA) 是最常見的關節炎之一，是一種局部性的關節軟骨退化病變，為影響滑液關節最常見的狀況；在西方國家，骨關節炎隨著年齡增加其盛行率增加。由於軟骨結構上出現缺損，軟骨厚度變薄、表面變得粗糙，使得上下骨頭負擔加重，進而形成關節腔狹窄、形成骨刺 (Spurs)，關節軟骨退化，導致骨骼之間相互摩擦，造成劇烈疼痛、僵硬、行動不便及活動部分受限等情形，常侵犯五十歲以上的老年人，女性罹患骨關節炎的機率是男性的三倍。骨關節炎為好發於膝蓋之退化性關節疾病 (Degenerative joint disease, DJD)，影響膝關節軟骨和下方的骨頭，診斷骨關節炎的重要依據為 X-ray 中可見關節腔狹窄伴隨著軟骨下纖維化，晚期的骨關節炎更可見長出骨刺。發病的部位易發生在承重大處或指節：近端指間關節、遠端指間關節、掌指關節、膝關節 (Knee joint)、髖關節 (Hip joint)、踝關節 (Ankle)、頸椎和腰椎；年齡大於 50 歲者，於膝蓋骨關節三分之一處較易好發骨關節炎。

骨關節炎診斷之標準，分述如下：

手骨關節炎診斷準則：手指關節有疼痛及僵硬感，包括下列 3 或 4 項症狀：

- a) 10 個特定手指關節中至少有 2 或 3 個以上關節骨部腫大
- b) 2 個或是 2 個以上第一指間關節骨部腫大
- c) 少於 3 個掌關節炎關節腫大
- d) 10 個特定關節中至少有一個關節變形

髖關節炎診斷準則：髖關節痛及僵硬感，至少包括下列 2 項症狀：

- a) 紅血球沉澱速度 (ESR) < 20mm/hr
- b) X 光表現出股部或髖白部產生骨刺
- c) X 光表現髖關節腔狹窄 (上部、內側或中軸部狹窄)

膝關節炎診斷準則：美國風濕病醫學會對退化性膝關節炎的診斷標準如下，若符合 1 及 2 項即可

診斷為退化性膝關節炎，膝關節疼痛併以下任何一項：

- a) 年齡大於四十歲
- b) 晨間僵硬小於三十分鐘

- c) 關節活動時有霹啪聲
- d) X光片顯示有骨刺，關節腔變窄

骨關節炎主要的治療方式有藥物治療、復健治療、物理治療及注射針劑，若長期疼痛及嚴重影響關節活動才會採取手術治療。骨關節炎之藥物治療主要是緩解疼痛，包括口服的非類固醇類消炎藥 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) [2]、cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors [3] 及 chondroprotective agents [4]。然而，這些藥劑在臨床上明顯有不利的風險影響，特別是對胃腸、心血管及腎臟系統。

復健治療：適度的運動可增加軟骨中關節滑液的進出、增加關節的活動性、肌肉、肌腱和韌帶的強度，進而幫助關節承受重量，支撐身體；減少會引發疼痛的活動，對於骨關節炎也具有很大的幫助。

物理治療：主要是採用熱療之方式，利用超音波及熱敷袋或浸潤在熱腊中，以解除骨關節的不適及肌肉痙攣之情況，可使酸痛的關節獲得舒緩。

注射針劑：於關節腔內注射玻尿酸鈉 (Sodium hyaluronate)，由於它具有高度的保水性、黏彈性和潤滑作用，可覆蓋於軟骨表面保護軟骨，可作為一種潤滑劑幫助關節活動，以防止磨損及退化，同時也可抑制一些發炎反應，增加關節活動度，對於關節炎的患者有減輕疼痛及改善功能的效果，而且也沒有副作用。Cohen 等人的研究指出，選擇玻尿酸鈉注射對於腳踝骨關節炎的疼痛是安全且有效的。

若經藥物、物理治療或注射針劑等療法後仍未能控制骨關節疼痛時，則需考慮手術治療，手術治療包括：關節鏡手術、截骨矯正手術及關節重建手術等。

骨關節炎療法除上述之方式外，還有局部藥物治療，包括典型的非類固醇的抗發炎藥物 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)：Acetaminophen、Acetylsalicylic acid (Aspirin)、Indomethacin 等 [5, 6] 與 capsaicin [7, 8] 已被證明在舒緩骨關節炎症狀與口服 NSAIDs 一樣有效，且能使生活品質更好。

本試驗使用中藥複方 OA1，方為中醫典籍固有成方「龜鹿二仙膠」。「龜鹿二仙膠」原方出自明朝王三才的《醫便》主要目標則在強筋健骨，生精補髓。應可達到補虛填精除痹之療效，既可達到治療痹證疼痛之效果，更兼有強精氣達到預防發病之目標。由於古今用藥基原、度量衡、用法與劑量之變異，並考量國際 (FDA) 中草藥臨床試驗規範與中草藥試驗研發之國際競爭力，本團隊依照傳統中醫臨床診治處方原則，並參考 GMP 藥廠相關藥材製備經驗調整藥味之劑量。依以上所述之機轉，我們假設服用中藥複方能輔助改善關節炎患者之病程，減緩疼痛程度、提高生活品質。因此，我們希望透過一項為期十二週、隨機、雙盲、安慰

劑控制式臨床試驗，評估中藥複方 OA1 輔助改善骨關節炎之有效性與安全性。

## 貳、材料與方法

**試驗時間：**99 年 01 月 01 日 至 100 年 12 月 31 日

**收案人數：**共 60 位受試者

**試驗倫理：**

本試驗將遵循 International Conference on Harmonization Guideline for Good Clinical Practice (GCP) 與赫爾辛基宣言。於中山醫學大學附設醫院醫學倫理暨人體試驗委員會 (institutional review board; IRB) /independent ethics committee (IEC) 通過審查計畫書與受試者同意書 (informed consent form; ICF) 後，在中山醫學大學附設醫院中藥臨床試驗中心進行研究，由風濕免疫過敏科醫師篩選符合收案及排除標準的骨關節炎受試者。

**研究設計：**

本研究採用單一中心、平行、隨機、雙盲、第二期、安慰劑對照式臨床試驗，目標納入研究樣本為 60 位骨關節炎患者。經 2:1 隨機分派後，40 位分派至治療組服用中藥複方 OA1，20 位分派到安慰劑組，進行為期 12 週臨床試驗。

**研究設計：**

**納入條件：**

- (1) 20 歲以上之成年人
- (2) 能了解本研究目的，並願意簽署受試者同意書
- (3) 經醫師診斷為膝部或腕部骨關節炎患者
- (4) 經醫師 X-光認定及判讀證實關節間隙狹窄或骨刺
- (5) 在隨機進入試驗前若有使用非類固醇或類固醇之骨關節炎藥物需穩定劑量服用至少 1 週
- (6) 經 WOMAC 骨關節炎指標之疼痛程度評估 (Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) LK3.0 Osteoarthritis Index pain subscale) 於過去 2 週至少具有 >4 分之疼痛感

**排除條件：**

- (1) 懷孕、哺乳婦女或半年內計劃懷孕的婦女
- (2) 化學治療或放射治療中的癌症病人

**退出(禁止)條件：**

- (1) 進入試驗後新增或改變任何影響骨關節炎療效評估之治療，含關節手術、醫療院所之復健治療、關節內注射。
- (2) 順從率(compliance)<70%退出本研究

受試者需於第 0、4、8、12 週返回門診追蹤，收集基本資料、接受身體例行性檢查（身高、體重）、量表評估、與血液生化檢查：

1. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index [13]
2. 100-point visual analogue scale (VAS) 紀錄關節疼痛與僵硬程度 (scored from 0 to 10, 0 representing very good)
3. SF-36 健康生活品質量表 (quality of life by Short Form-36)
4. 病人整體評估 (patient global assessment ; PGA : scored from 0 to 10, 0 representing very good)
5. 中醫體質量表 (Body Constitution Questionnaire, BCQ)
6. 生化指標：高敏感度 C-反應蛋白 (Hs-CRP)、紅血球沉降素速率 (ESR)
7. 安全指標：血液常規 (CBC)、肌肝酸 (Serum creatinine)、麩丙酮酸轉胺酶 (GPT)
8. 副作用及不良事件 (Adverse Event, AE)、嚴重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE)。

因此，受試者於三個月的試驗中，總共需抽血 4 次，每次抽血約 20 c.c.。以及評估副作用及不良事件 (Adverse Event, AE)、嚴重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE)。

#### **主要療效指標：**

兩組於第 12 週之 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index 相較於第 0 週之差異 [12-13]。

WOMAC LK3.0 Osteoarthritis Index：此項指標經承認具有良好的信度、效度、與多面向性。共包含 24 個問題：疼痛評估 5 題、僵直程度評估 2 題、身體功能評估 17 題；每題分數以 5 點之 Likert scale 來評估，0-4 分 (0 代表完全不會)，總分為 0-96 分，參閱附件一。

#### **次要療效指標：**

- (1) 兩組於第 12 週之血清骨代謝指標 osteocalcin, C-terminal telopeptide (CTX) 相較於第 0 週之差異
- (2) 兩組於第 4, 8 週之 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index 相較於第 0 週之差異。
- (3) 兩組於第 4, 8, 12 週之 Visual analogue scale (VAS)、SF-36 健康生活品質量表 (quality of life by Short Form-36)、patient global assessment (PGA : scored from 0 to 4, 0 representing very good) 相較於第 0 週之差異。
- (4) 兩組於第 12 週之高敏感度 C-反應蛋白 (Hs-CRP)、紅血球沉降素速率 (ESR) 相較於第 0 週之差異。
- (5) 兩組於第 12 週有效率 (Response rate) 的差異，其定義為治療至第 12 週 WOMAC 進步 30% 以及 VAS 進步 30% [15]。



### 安全性指標：

- (1) 兩組於第 12 週之血液常規 (CBC)
- (2) 肌肝酸 (Serum creatinine)
- (3) 麩丙醋酸轉胺酶 (GPT)
- (4) 安全性報告表

### 試驗品部分 (劑量與用法)：

中文品名：「莊松榮」精氣神源濃縮丸

英文品名： JING CEIH SHERN YUAN EXTRACT PILL "CHUANG SONG ZONG"

許可証字號：衛署成製 041766 (有效期限 2012/12/19)

處方成份：龜板、鹿角、枸杞子、人參、澱粉、蜂蜜。

基源鑑定及製備：委由莊松榮製藥廠有限公司執行，並依科學中藥製劑流程，將所有藥材一次煎煮、濃縮，真空噴霧造粒後，加以鋁箔包裝，並提出製劑規格內容，包括製劑濃縮倍數、各藥物之基原、主要鑑定成分分析等。

每日劑量：龜板 416.6mg、鹿角 833.3mg、枸杞子 91.7mg、人參 75mg、蜂蜜 125mg、澱粉 125mg；以上，濃縮後約 1.6 克。

儲存溫度：室溫下即可，不需冷藏。

用量用法：每天口服 2 次，每次 3 顆。

適應症：關節無力、疼痛、紅腫、大補精髓、益氣養神、治視物不清。

注意事項及其他說明：遵照納入與排除條件與經醫事專業人員指示使用，身體如有特殊情形發生，請立即停止服用，並聯絡試驗主持人或研究護士。  
附加治療：所有附加治療會被記錄於個案報告表中：包含有藥物名 (generic names only except for combination products)、每日總劑量 (total daily dose)、治療期間 (duration of treatment)、服用方法。

### 調查部分：

由研究護理師於無人打擾之診間進行生理檢查 (身高、體重、血壓)、收集基本資料、評估量表、定時追蹤患者情形、評估副作用及不良事件 (Adverse Event, AE)、嚴重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE) 通報、副作用及退出試驗原因評估。測量血壓部分，為避免因受試者情緒或時間與空間所造成的測量誤差，因此會先請受試者休息五至十分鐘後再進行測量。

### 生化檢驗部分：

由本院檢驗科進行抽血，檢驗項目包括：生化指標：高敏感度 C-反應蛋白 (Hs-CRP)、紅血球沉降素速率 (ESR) 與安全指標：血液常規

(CBC)、肌肝酸 (Serum creatinine)、麩丙醋酸轉胺酶 (GPT)。副作用：

在試驗期間會需要抽血檢查，而抽血程序可能會有局部的不舒服、瘀青或腫，比較罕見的會出現抽血處局部的感染，紅腫不適的部位，可於前三天採用冰敷 5-10 分鐘，爾後利用熱敷以消除瘀血。估計一位病患每次須抽血 20 毫升，遠比單次捐血 250 毫升少，應無危險性，但若病患有身體不適之情形發生，應立即停止抽血並請病患平躺休息。

可自由決定是否參加本試驗，並於試驗過程中可隨時撤銷同意，退出試驗，不須任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對受試者的醫療照顧。研究受試者若於試驗期間或試驗結束後發生疑問與試驗相關的傷害，本試驗會提供計畫主持人與研究護理師 24 小時聯繫電話，可獲得之進一步資訊與援助。

#### 資料之搜集處理及統計分析方法：

本研究納入統計分析的資料來源，將採用 ITT 法 (intend-to-treat analysis)，因此分析族群的定義以隨機分配之治療為主 (based on their assigned treatment)，而不論其醫囑性 (compliance)，此法的缺點為評估療效較為保守，但若在保守的評估之下試驗用藥依然有效，則真正的療效必然更好。因為未遵醫囑通常為非隨機的，在研究進行中病人覺得沒有療效而退出試驗或不願意使用藥，若將此類病人排除，將有高估療效的可能，此方法亦為臨床試驗分析中最常被使用的。

- A. 利用 Kolmogorov-Smirnov test 來評估連續性資料是否呈現常態分佈。
  - 1. 資料若為常態分佈，數值則以 mean  $\pm$  SD 呈現。
  - 2. 資料若為非常態分佈，數值則以 median (IQR) 呈現。
- B. 評估治療組與對照組之間，連續性變項分佈的差異情形 (如：年齡、體重、血壓、生化指標)：
  - 1. 資料呈現常態分佈，採用 student *t*-test。
  - 2. 資料非常態分佈，採用 Wilcoxon rank-sum test。
- C. 評估治療組與對照劑組之間，類別變項分佈的差異情形 (如：功能指標、proportion、frequency)，則採用 Chi-square ( $\chi^2$ ) test。
- D. 評估治療組、對照組，於第 4 週、第 8 週、第 12 週連續性變項分相較於第 0 週連續性變項分佈的差異情形：
  - 1. 資料呈現常態分佈，採用 paired *t*-test。
  - 2. 資料呈現非常態分佈，採用 Wilcoxin signed-rank test。
- E. 樣本數之估算 (Samples size estimation)：本研究之第一型誤差 (a) 設定為 0.05，第二型誤差 (b) 設定為 0.2，即本研究之統計檢定力 (1-b) 為 0.8，統計試驗為雙尾檢定。研究主要療效指標為第 4 週相較於第 0 週之 WOMAC score 的平均降低值，治療組預期降 35 分，安慰劑組降 10 分，標準差 (SD) 參考其他膝部骨關節炎 (knee osteoarthritis) 臨床試驗數值為 22，則計算出

所需的總樣本數為 50 人，預估退出率為 20%，本研究預定總樣本數收集 60 人。

- F. 主要療效指標、次要療效指標、安全性指標、患者情形、副作用、不良事件（Adverse Event, AE）、嚴重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）、及退出試驗原因皆會被記錄與評估。
- G. 遺漏資料處理與記錄：遺漏值之插補採用 LOCF 法（Last Observation Carried Forward），即使用最後一筆測量值替代。
- H. 資料的追蹤與確認（data clean up 資料清洗）：目的在確認研究資料的正確性（accuracy），確保研究資料的完整性（completion）與堪用程度（availability）。資料處理人員，於資料收集完畢之後，在進入真正的統計分析之前，需進行資料預檢，目的在於資料除錯及是否有遺漏值與疑問值。
- I. 當資料分析採用 intention-to-treat (ITT) 原則時，必須插補退出試驗者的資料。當資料插補及清理（clean up）完畢之後，才可以進行第一階段的揭盲。其納入原則為受試者至少必須服用一包藥（one dose），才可以將該筆資料列入分析。
- J. 當資料分析採用 Per-Protocol (PP) 原則時，需將沒有遵照計畫書完成試驗的樣本剔除（至少要完成 75%），且只要療效指標必須是有效的測量，才能將該筆資料納入分析。利用此法分析資料要注意退出率不可太高。
- K. 離群值與極端值的處理原則：偏離值（outlier）一指變項偏離常態、不尋常的數值，也就是與多數受測者的反應數值極端不同的狀況。極端值（extreme）為嚴重的偏離情形。極端值的認定最好同時具有醫學及統計學上的意義。在醫學的文獻上，對於這些測量值都會有一個適當的範圍（appropriate action）。
- L. 上述評估資料以 SPSS 10.0 套裝軟體及 SAS 9.0 計算  $p$  值， $p$  值小於 0.05 者為具統計學上意義。

## 參、結果

本研究共篩選 60 位骨關節炎患者，並且均符合篩選標準而納入本試驗，進一步以隨機分派的方式分為治療組 ( $n=40$ ) 及安慰劑組 ( $n=20$ )。經過 12 週的試驗階段後，治療組與安慰劑組分別有 33 位受試者及 16 位受試者完成所研究程序，其中治療組共有 7 位受試者退出試驗，5 位為自覺療效不彰，1 位因服藥後有頭暈症狀，最後 1 位為服藥順從性不佳，而安慰劑組共有 4 位受試者退出試驗，3 位為自覺療效不彰，1 位因 GPT 持續升高，退出試驗人數於兩組間未達統計顯著差異 ( $p=1.000$ )。

Table1 為所有受試者於基線 (baseline) 的人口學資料、身體測量值、生化檢驗值、骨關節炎指標 (WOMAC)、病患自我痛楚程度評估 (VAS)、病人整體評估 (PGA)、健康生活品質問卷 (SF-36) 及血清骨代謝指標 Osteocalcin、C-terminal telopeptide (CTX)。採用意圖治療分析 (intend-to-treat analysis [ITT])，經資料插補法後（使用最後一筆測量值

替代；last observation carried forward (LOCF))，有完整基本資料者共有 60 位，治療組 40 位、安慰劑組 20 位。在人口學資料中治療組的年齡中位數為 70 歲，安慰劑組為 71.5 歲，而兩組的男性比例分別為 15% 及 5%，年齡與性別於兩組間均未達統計顯著差異( $p = 0.444$ 、 $0.407$ )。在身體測量部份，治療組的平均體重為 61.47 公斤、身高中位數為 152.5 公分、收縮壓平均為 132.93 mmHg、舒張壓平均為 78.45 mmHg；安慰劑組平均體重為 60.24 公斤、身高中位數為 154.5 公分、收縮壓平均為 127.75 mmHg、舒張壓平均為 76.7 mmHg，此部份於兩組間均未達統計顯著差異( $p = 0.645$ 、 $0.435$ 、 $0.217$ 、 $0.524$ )。生化檢驗值部份 MCHC 於治療組中位數為 33.4 g/dL，安慰劑組為 32.7 g/dL，並且於兩組間達統計顯著差異 ( $p = 0.040$ )，其餘均未達統計顯著差異。WOMAC 於治療組平均為 8.35 分，安慰劑組平均為 7.65 分，兩組間未達統計顯著差異( $p = 0.324$ )。在血清骨代謝指標中 Osteocalcin 於治療組平均為 1.55ng/ml，安慰劑組為 3.29 ng/ml，兩組達統計顯著差異( $p = 0.029$ )，而 CTX 於治療組平均為 0.52 ng/ml，安慰劑組為 0.43 ng/ml，兩組間未達統計顯著差異( $p = 0.473$ )。

Table2 為所有受試者第 4 週與第 0 週之差異，數值呈現常態分佈，則以第 4 週減去第 0 週的平均差異顯示，數值呈現非常態分佈，則以第 4 週減去第 0 週的中位數 (四分位差；IQR) 呈現。在生化檢驗部分治療組的 MCH 平均增加 0.05 g/dL，安慰劑組平均下降 0.30 g/dL，並且於兩組達統計顯著差異( $p = 0.015$ )。WOMAC 於兩組間均有下降趨勢，治療組平均下降 2.25 分，安慰劑組平均下降 2.95 分，但未達統計顯著差異( $p = 0.693$ )。PGA 及 VAS 於兩組間均有下降趨勢，治療組 PGA 平均下降 0.81 分，VAS 平均下降 0.69 分，安慰劑組 PGA 平均下降 0.78 分，VAS 平均下降 0.77 分，但兩組間均無統計顯著差異( $p = 0.948$ 、 $0.861$ )。SF-36 於治療組平均增加 42.91 分，安慰劑組平均增加 32.68 分，兩組間未達統計顯著差異( $p = 0.721$ )。

Table3 為所有受試者第 8 週與第 0 週之差異，數值呈現常態分佈，則以第 8 週減去第 0 週的平均差異顯示，數值呈現非常態分佈，則以第 8 週減去第 0 週的中位數 (四分位差；IQR) 呈現。在生化檢驗值部份，RBC 在治療組下降了約 10.0mm，安慰劑組則上升約 1.5mm，並達統計顯著差異( $p = 0.014$ )；Hb 在治療組下降約 0.2 gm/dL，安慰劑組則上升約 0.1 gm/dL，兩組間達邊緣統計顯著差異( $p = 0.069$ )；Ht 在治療組下降約 0.60%，在安慰劑組則增加約 0.25%，兩組間達統計顯著差異( $p = 0.009$ )。WOMAC 於兩組間均有下降趨勢，治療組平均下降 3.05 分，安慰劑組平均下降 3.65 分，但未達統計顯著差異( $p = 0.440$ )。PGA 及 VAS 於兩組間均有下降趨勢，治療組 PGA 平均下降 1.38 分，VAS 平均下降 1.43 分，安慰劑組 PGA 平均下降 1.16 分，VAS 平均下降 0.82 分，但兩組間均無統計顯著差異( $p = 0.643$ 、 $0.265$ )。SF-36 於治療組平均增加 51.69 分，安慰劑組平均增加 43.38 分，兩組間未達統計顯著差異( $p = 0.757$ )。

Table4 為所有受試者第 12 週與第 0 週之差異，數值呈現常態分佈，則以第 12 週減去第 0 週的平均差異顯示，數值呈現非常態分佈，則以第 12 週減去第 0 週的中位數（四分位差；IQR）呈現。身體測量及生化檢驗的部份在兩組間均未看到顯著差異者，WOMAC 於兩組間均有下降趨勢，治療組平均下降 3.80 分，安慰劑組平均下降 3.50 分，但未達統計顯著差異（ $p = 0.687$ ）。PGA 及 VAS 於兩組間均有下降趨勢，治療組 PGA 平均下降 1.59 分，VAS 平均下降 1.75 分，安慰劑組 PGA 平均下降 1.31 分，VAS 平均下降 1.01 分，但兩組間均無統計顯著差異（ $p = 0.429$ 、 $0.117$ ）。SF-36 於治療組平均增加 58.55 分，安慰劑組平均增加 59.48 分，兩組間未達統計顯著差異（ $p = 0.757$ ）。在血清骨代謝指標中 Osteocalcin 於治療組平均下降 0.01 ng/ml，安慰劑組平均下降 0.49 ng/ml，兩組間未達統計顯著差異（ $p = 0.664$ ），而 CTX 於治療組平均增加 0.07 ng/ml，安慰劑組平均增加 0.09 ng/ml，兩組間未達統計顯著差異（ $p = 0.842$ ）。有效率於治療組共 13 位（32.5%），而安慰劑組共 4 位（20.0%），兩組間未達統計顯著差異（ $p = 0.375$ ）。在體質陰虛的受試者中（ $n = 36$ ），治療組共 7 位（30.4%）達到有效率，而安慰劑組有 2 位（15.4%），但在兩組間未達統計顯著差異（ $p = 0.438$ ）。

## 肆、討論

經過 12 週的試驗期，骨關節炎指標 WOMAC 在安慰劑組雖然於第 4 週下降的幅度大於治療組，但到第 8 週以後反而停滯，反之，治療組之 WOMAC 均穩定的下降，並且治療至第 12 週時顯著的下降 3.8 分，此外，VAS 部分也可看到治療組經由龜鹿二仙膠的治療後均有穩定下降，並且治療至第 12 週時顯著的下降 1.75 分，表示服用龜鹿二仙膠後可減緩病人整體的疼痛感，而安慰劑組治療至第 12 週時僅下降 1.01 分，但於兩組間未看到顯著差異。因此經由此研究結果發現，假若能長期的觀察，想必能在兩組間看到顯著的差異。

有效率為評估受試者經 12 週的試驗期後是否有達到改善的比例，其定義為 WOMAC 及 VAS 均有改善大於 30% [15]，此結果在治療組中雖有較高的比例達到改善，但未在統計上看到顯著差異，然而將受試者依中醫體質量表 (Body Constitution Questionnaire, BCQ) 區分體質為陰虛、陽虛及痰濕瘀滯後，可發現體質為陰虛的受試者其治療組達改善的比例達 30.4%，而體質陽虛及痰濕瘀滯的受試者其治療組達改善的比例僅為 21.7% 及 18.8%，雖然在統計上並無看到顯著的差異性，但仍可發現體質陰虛的受試者服用龜鹿二仙膠較體質陽虛及痰濕瘀滯的受試者有改善骨關節炎的趨勢。

血清骨代謝指標部分，Osteocalcin 是骨質生成的指標，用來監控造骨功能以及評估骨質替換速率，經過 12 週的治療後治療組僅降低 0.01 ng/ml，而安慰劑組下降了 0.49 ng/ml，就此結果發現龜鹿二仙膠有抑制

患者造骨功能惡化的趨勢。CTX 是骨骼中第一型膠原蛋白之  $\alpha$  多胜鏈氮末端及碳末端結構分解後最終產物，因此可作為骨質分解指標，在本研究中治療組與安慰劑組經過 12 週的試驗期後未看到明顯的差異，並且在治療組中也未有顯著的改變，但血清骨代謝指標於藥物治療後至少要 6 個月才會有明顯差異，因此本研究中並未看到顯著結果。建議未來相關研究可延長試驗期間至 6 個月以上，以觀察龜鹿二仙膠對血清骨代謝指標 CTX 的影響。

整體結果於第 12 週時治療組與安慰劑組在生化檢驗值部分並無顯著差異，並且此藥物對受試者未造成太大的副作用，治療組中發生的副作用分別為口角炎、喉嚨痛、皮膚癢、頭皮毛囊炎、頭暈、咳嗽、頭痛、睡眠不佳及便秘，因此龜鹿二仙膠對於受試者具有良好的安全性。

## 伍、結論與建議

經由 12 週的試驗期在治療組均可看到許多骨關節炎指標於治療後有顯著的改善，但與安慰劑組間並無達到統計顯著差異，可能是因為藥物劑量不足無法看出其療效，又或者是因為中藥療效較慢，在短短的三個月的試驗期間還未將其療效顯現出來，因此未來應將試驗期間延長至六個月以上，並加大劑量，或許能有更好的結果。

中醫的基本原則為辯證論治，依據不同的病人、不同的體質給予適切的中藥治療，在本研究結果發現龜鹿二仙膠對體質為陰虛的受試者有較佳的改善趨勢，因此建議未來能針對體質為陰虛的骨關節炎患者進行大型臨床試驗，並且藉由中醫體質量表發展「病證結合」之中西醫整合研究，以做為未來醫療體制改善的參考依據。

## 誌謝：

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會（計畫編號：CCMP100-CT-203）提供經費補助，使本計畫得以順利完成，特此致謝！

## 陸、參考文獻

1. 林宜信，2005，行政院衛生署中醫藥委員會委託研究成果分析（1996-2005），中醫藥發展系列叢書一九十三年度委辦研究計畫成果發表會暨中醫藥科技研討會專書，頁 7-15
2. Hochberg, M.C., et al., Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum, 1995. **38**(11): p. 1541-6.
3. Lane, N.E. and J.M. Thompson, Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. Am J Med, 1997. **103**(6A): p. 25S-30S.

4. Schnitzer, T.J., *Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(4 Suppl): p. S24-30; discussion S31-4.
5. Zhang, W., et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage, 2008. **16**(2): p. 137-62.
6. Grace, D., et al., Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1999. **26**(12): p. 2659-63.
7. Roth, S.H., A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. Int J Tissue React, 1995. **17**(4): p. 129-32.
8. Rains, C. and H.M. Bryson, Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. Drugs Aging, 1995. **7**(4): p. 317-28.
9. Flynn, P.L. and D. West, *Topical capsaicin for osteoarthritis*. Clin Pharm, 1992. **11**(4): p. 308.
10. McKay, L., et al., Effect of a topical herbal cream on the pain and stiffness of osteoarthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Rheumatol, 2003. **9**(3): p. 164-9.
11. Biswal, S., B. Medhi, and P. Pandhi, Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. J Rheumatol, 2006. **33**(9): p. 1841-4.
12. Gemmell, H.A., B.H. Jacobson, and B.M. Hayes, *Effect of a topical herbal cream on osteoarthritis of the hand and knee: a pilot study*. J Manipulative Physiol Ther, 2003. **26**(5): p. e15.
13. Bellamy, N., et al., Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol, 1988. **15**(12): p. 1833-40.
14. McConnell, S., P. Kolopack, and A.M. Davis, The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. Arthritis Rheum, 2001. **45**(5): p. 453-61.
15. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. Rheumatology (Oxford). 2011 Nov 10. [Epub ahead of print]

柒、圖、表

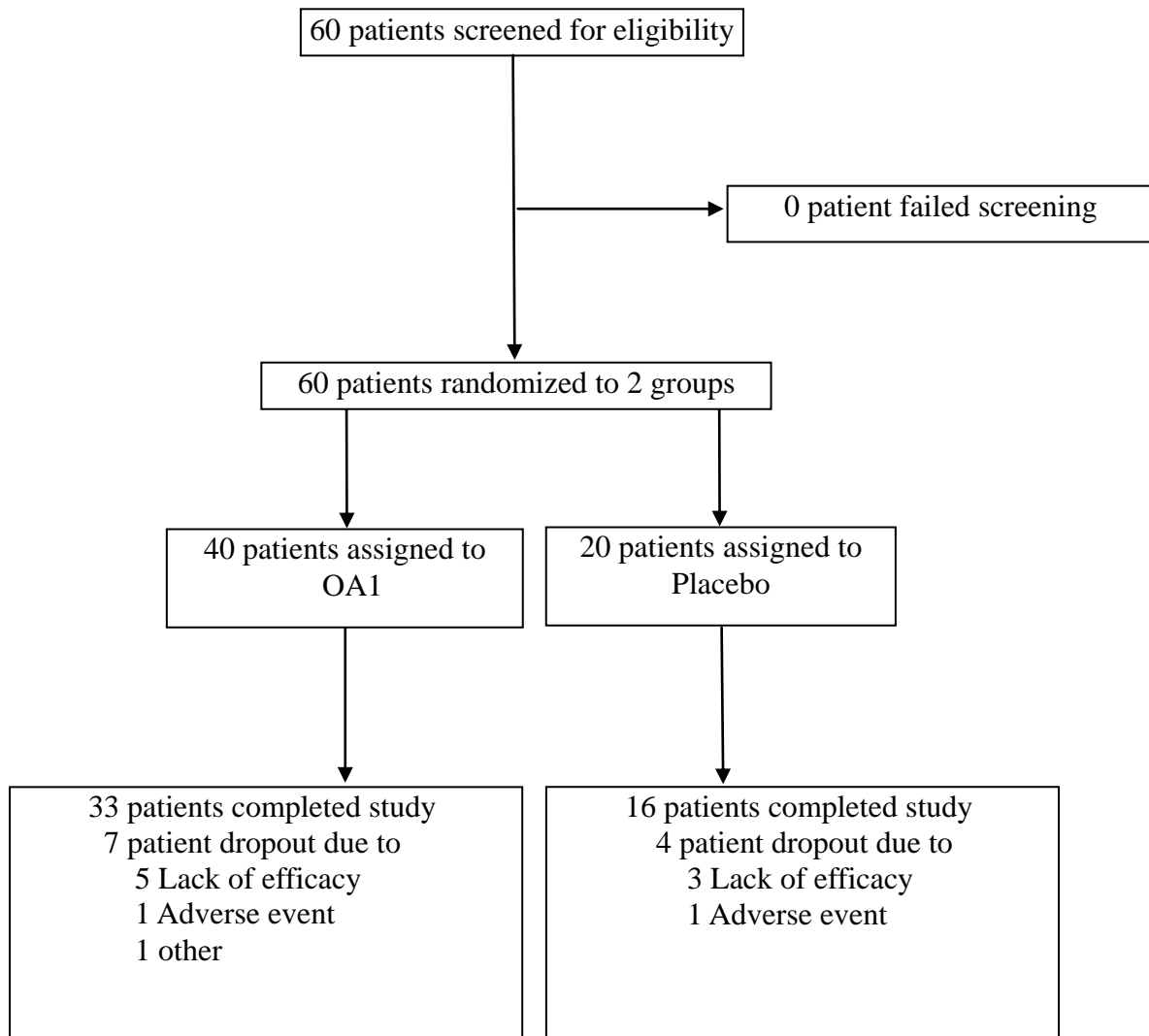


Figure 1. Study flow chart.



Table 1 : Baseline demographics characteristics.

	OAI (n = 40)	Placebo (n = 20)	p value
Age (years) <sup>b</sup>	70.00 (14.00)	71.50 (10.50)	0.444
Gender (male %)	6 (15.00%)	1 (5.00%)	0.407
Weight (kg) <sup>a</sup>	61.47 ± 10.32	60.24 ± 8.35	0.645
Height(cm) <sup>b</sup>	152.50 (8.85)	154.50 (10.45)	0.435
Systolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	132.93 ± 16.58	127.75 ± 11.63	0.217
Diastolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	78.45 ± 10.61	76.70 ± 8.46	0.524
Mean blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	96.61 ± 11.92	93.72 ± 8.69	0.340
WBC(mm <sup>3</sup> ) <sup>a,c</sup>	6.37 ± 1.81	6.19 ± 1.30	0.682
RBC(mm) <sup>b</sup>	428.00 (84.00)	421.00 (71.00)	0.478
Hb (gm/dL) <sup>b</sup>	12.90 (1.40)	12.50 (1.50)	0.176
Ht(%) <sup>b</sup>	40.00 (5.10)	38.20 (4.40)	0.311
MCV(fl) <sup>a</sup>	91.38 ± 6.00	90.53 ± 9.01	0.704
MCH(g/dL) <sup>a</sup>	30.30 ± 2.35	29.58 ± 2.89	0.311
MCHC(g/dL) <sup>b</sup>	33.40 (1.30)	32.70 (0.90)	0.040
Platelet(mm <sup>3</sup> ) <sup>b,c</sup>	206.00 (65.00)	213.50 (68.50)	0.322
GPT (IU/l) <sup>a</sup>	18.35 ± 10.33	33.45 ± 73.37	0.371
Creatinine (mg/dl) <sup>a</sup>	1.11 ± 1.17	1.02 ± 0.84	0.755
HS-CRP(mg/dL <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	0.34 ± 1.00	0.15 ± 0.24	0.273
ESR (mm/hr) <sup>a</sup>	29.90 ± 24.88	28.35 ± 19.17	0.809
WOMAC <sup>a,d</sup>	8.35 ± 3.29	7.65 ± 2.11	0.324
PGA <sup>a,f</sup>	6.16 ± 1.11	5.98 ± 1.29	0.583
PTA <sup>a,h</sup>	5.64 ± 1.39	5.21 ± 1.46	0.264
VAS <sup>a,e</sup>	6.38 ± 1.76	6.26 ± 1.09	0.747
SF-36 <sup>a,g</sup>	383.78 ± 149.93	365.49 ± 68.03	0.519
vitality <sup>b</sup>	55.00 (30.00)	50.00 (25.00)	0.055
physical functioning <sup>b</sup>	45.00 (42.50)	45.00 (15.00)	0.325
bodily pain <sup>a</sup>	51.58 ± 21.85	53.20 ± 12.95	0.720
general health perceptions <sup>b</sup>	45.00 (30.00)	45.00 (35.00)	0.429
physical role functioning <sup>a</sup>	18.75 ± 37.45	10.00 ± 27.39	0.358
emotional role functioning <sup>a</sup>	36.67 ± 39.08	26.67 ± 29.81	0.319
social role functioning <sup>a</sup>	72.19 ± 21.83	81.88 ± 11.81	0.030
mental health <sup>a</sup>	63.00 ± 16.60	58.40 ± 18.00	0.329
Osteocalcin(ng/ml) <sup>a</sup>	1.55 ± 1.43	3.29 ± 2.48	0.029
CTX(ng/ml) <sup>a</sup>	0.52 ± 0.30	0.43 ± 0.25	0.473

<sup>a</sup> mean ± SD, <sup>b</sup> median (IQR), <sup>c</sup> \*10<sup>3</sup>, <sup>d</sup> WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities,

<sup>e</sup> VAS : Visual Analogue Scale, <sup>f</sup> PGA : Patient Global Assessment, <sup>g</sup> SF-36 : Short-Form-36 Health Survey, <sup>h</sup> PTA : Patient Total Assessment.

Table 2 : Difference of Result between week0 and week4.

	OAI (n = 40)	Placebo (n = 20)	p value
Weight (kg) <sup>a</sup>	0.06 ± 0.48	-0.10 ± 0.45	0.219
Systolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	1.15 ± 9.77	-0.65 ± 12.96	0.550
Diastolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-1.78 ± 6.35	-2.25 ± 7.54	0.799
Mean blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-0.80 ± 6.45	-1.72 ± 7.48	0.624
WBC(mm <sup>3</sup> ) <sup>a,c</sup>	0.10 ± 1.48	-0.13 ± 0.72	0.418
RBC(mm) <sup>b</sup>	-5.00 (28.00)	0.00 (23.00)	0.420
Hb (gm/dL) <sup>b</sup>	0.00 (0.80)	-0.10 (0.50)	0.847
Ht(%) <sup>b</sup>	-0.10 (2.10)	0.00 (2.10)	0.571
MCV(fl) <sup>a</sup>	0.11 ± 1.20	-0.06 ± 1.21	0.614
MCH(g/dL) <sup>a</sup>	0.05 ± 0.47	-0.30 ± 0.57	0.015
MCHC(g/dL) <sup>b</sup>	0.00 (0.80)	-0.15 (0.80)	0.203
Platelet(mm <sup>3</sup> ) <sup>b,c</sup>	0.00 (21.00)	0.00 (11.60)	0.517
GPT (IU/l) <sup>a</sup>	3.15 ± 10.65	4.95 ± 13.04	0.570
Creatinine (mg/dl) <sup>a</sup>	-0.00 ± 0.13	0.02 ± 0.11	0.479
HS-CRP(mg/dL <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	0.01 ± 0.28	-0.02 ± 0.15	0.556
ESR (mm/hr) <sup>a</sup>	1.54 ± 9.69	-2.45 ± 10.98	0.158
WOMAC <sup>a,d</sup>	-2.25 ± 3.16	-2.95 ± 2.54	0.693
PGA <sup>a,f</sup>	-0.81 ± 1.56	-0.78 ± 1.50	0.948
PTA <sup>a,h</sup>	-0.63 ± 1.64	-0.17 ± 1.14	0.269
VAS <sup>a,e</sup>	-0.69 ± 1.66	-0.77 ± 1.50	0.861
SF-36 <sup>a,g</sup>	42.91 ± 103.7	32.68 ± 104.78	0.721
vitality <sup>b</sup>	0.00 (25.00)	5.00 (12.50)	0.216
physical functioning <sup>b</sup>	2.50 (22.50)	2.50 (35.00)	0.530
bodily pain <sup>a</sup>	4.55 ± 18.15	3.00 ± 11.61	0.690
general health perceptions <sup>b</sup>	5.00 (12.50)	0.00 (17.00)	0.460
physical role functioning <sup>a</sup>	6.25 ± 32.89	3.75 ± 37.41	0.792
emotional role functioning <sup>a</sup>	12.50 ± 41.13	10.00 ± 43.39	0.828
social role functioning <sup>a</sup>	3.44 ± 18.99	-0.63 ± 15.43	0.411
mental health <sup>a</sup>	-1.20 ± 13.13	3.00 ± 13.03	0.246

<sup>a</sup> mean ± SD, <sup>b</sup> median (IQR), <sup>c</sup> \*10<sup>3</sup>, <sup>d</sup> WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities,

<sup>e</sup> VAS : Visual Analogue Scale, <sup>f</sup> PGA : Patient Global Assessment, <sup>g</sup> SF-36 : Short-Form-36 Health Survey, <sup>h</sup> PTA : Patient Total Assessment.

Table 3 : Difference of Result between week0 and week8.

	OAI (n = 40)	Placebo (n = 20)	p value
Weight (kg) <sup>a</sup>	0.03 ± 0.61	-0.15 ± 0.49	0.254
Systolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	0.08 ± 11.26	4.90 ± 15.71	0.177
Diastolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-1.88 ± 7.34	1.00 ± 11.43	0.315
Mean blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-1.23 ± 7.98	2.30 ± 11.88	0.241
WBC(mm <sup>3</sup> ) <sup>a,c</sup>	0.14 ± 1.44	0.12 ± 0.69	0.929
RBC(mm) <sup>b</sup>	-10.00 (30.00)	1.50 (17.50)	0.014
Hb (gm/dL) <sup>b</sup>	-0.20 (0.90)	0.10 (0.70)	0.069
Ht(%) <sup>b</sup>	-0.60 (2.30)	0.25 (1.40)	0.009
MCV(fl) <sup>a</sup>	0.23 ± 1.47	0.06 ± 1.53	0.679
MCH(g/dL) <sup>a</sup>	0.07 ± 0.54	-0.26 ± 0.93	0.154
MCHC(g/dL) <sup>b</sup>	0.00 (0.60)	-0.10 (0.70)	0.230
Platelet(mm <sup>3</sup> ) <sup>b,c</sup>	-3.00 (29.00)	0.00 (15.50)	0.484
GPT (IU/l) <sup>a</sup>	3.73 ± 11.31	4.25 ± 12.81	0.872
Creatinine (mg/dl) <sup>a</sup>	0.05 ± 0.14	0.03 ± 0.07	0.462
HS-CRP(mg/dL <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	0.00 ± 0.23	0.04 ± 0.40	0.728
ESR (mm/hr) <sup>a</sup>	-0.10 ± 7.51	-0.40 ± 9.50	0.896
WOMAC <sup>a, d</sup>	-3.05 ± 2.90	-3.65 ± 2.64	0.440
PGA <sup>a, f</sup>	-1.38 ± 1.77	-1.16 ± 1.50	0.643
PTA <sup>a, h</sup>	-0.77 ± 1.27	-0.39 ± 1.29	0.287
VAS <sup>a, e</sup>	-1.43 ± 2.10	-0.82 ± 1.65	0.265
SF-36 <sup>a, g</sup>	51.69 ± 104.86	43.38 ± 81.36	0.757
vitality <sup>b</sup>	0.00 (25.00)	5.00 (30.00)	0.521
physical functioning <sup>b</sup>	7.50 (25.00)	5.00 (30.00)	0.695
bodily pain <sup>a</sup>	8.35 ± 18.01	8.30 ± 8.42	0.988
general health perceptions <sup>b</sup>	4.00 (13.50)	0.00 (19.50)	0.502
physical role functioning <sup>a</sup>	4.38 ± 37.51	1.25 ± 31.91	0.751
emotional role functioning <sup>a</sup>	16.67 ± 40.65	15.0 ± 38.20	0.879
social role functioning <sup>a</sup>	3.75 ± 19.86	0.63 ± 11.09	0.438
mental health <sup>a</sup>	-0.70 ± 11.53	1.40 ± 14.70	0.547

<sup>a</sup> mean ± SD, <sup>b</sup> median (IQR), <sup>c</sup> \*10<sup>3</sup>, <sup>d</sup> WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities,

<sup>e</sup> VAS : Visual Analogue Scale, <sup>f</sup> PGA : Patient Global Assessment, <sup>g</sup> SF-36 : Short-Form-36 Health Survey, <sup>h</sup> PTA : Patient Total Assessment.

Table 4 : Difference of Result between week0 and week12.

	OAI (n = 40)	Placebo (n = 20)	p value
Weight (kg) <sup>a</sup>	-0.22 ± 1.71	-0.15 ± 0.49	0.812
Systolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-2.25 ± 13.01	-0.55 ± 10.07	0.611
Diastolic blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-1.68 ± 8.77	-2.15 ± 13.57	0.888
Mean blood pressure (mmHg) <sup>a</sup>	-1.87 ± 9.11	-1.62 ± 11.22	0.927
WBC(mm <sup>3</sup> ) <sup>a,c</sup>	0.03 ± 1.31	-0.04 ± 0.85	0.821
RBC(mm) <sup>b</sup>	-15.00 (34.00)	0.00 (22.00)	0.267
Hb (gm/dL) <sup>b</sup>	-0.30 (0.90)	0.00 (0.95)	0.385
Ht(%) <sup>b</sup>	-1.10 (2.60)	0.00 (1.60)	0.166
MCV(fl) <sup>a</sup>	0.06 ± 1.76	-0.32 ± 3.16	0.623
MCH(g/dL) <sup>a</sup>	0.11 ± 0.48	-0.29 ± 1.57	0.282
MCHC(g/dL) <sup>b</sup>	0.00 (0.70)	0.00 (0.85)	0.301
Platelet(mm <sup>3</sup> ) <sup>b,c</sup>	3.00 (24.00)	0.00 (20.50)	0.599
GPT (IU/l) <sup>a</sup>	5.58 ± 14.28	4.45 ± 13.19	0.769
Creatinine (mg/dl) <sup>a</sup>	0.32 ± 1.56	0.04 ± 0.09	0.265
HS-CRP(mg/dL <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	-0.03 ± 0.18	0.00 ± 0.27	0.612
ESR (mm/hr) <sup>a</sup>	-1.10 ± 7.64	-1.30 ± 7.37	0.925
WOMAC <sup>a,d</sup>	-3.80 ± 2.78	-3.50 ± 2.54	0.687
PGA <sup>a,f</sup>	-1.59 ± 1.39	-1.31 ± 1.38	0.429
PTA <sup>a,h</sup>	-0.87 ± 1.68	-0.39 ± 1.29	0.264
VAS <sup>a,e</sup>	-1.75 ± 2.26	-1.01 ± 1.33	0.117
SF-36 <sup>a,g</sup>	58.55 ± 125.35	59.48 ± 91.43	0.977
vitality <sup>b</sup>	0.00 (22.50)	2.50 (10.00)	0.201
physical functioning <sup>b</sup>	5.00 (25.00)	7.50 (25.00)	0.626
bodily pain <sup>a</sup>	7.43 ± 23.44	12.00 ± 14.71	0.360
general health perceptions <sup>b</sup>	5.00 (18.50)	6.00 (13.50)	0.950
physical role functioning <sup>a</sup>	10.63 ± 42.32	5.00 ± 35.91	0.613
emotional role functioning <sup>a</sup>	19.17 ± 41.27	18.33 ± 51.27	0.946
social role functioning <sup>a</sup>	2.81 ± 21.28	0.00 ± 12.17	0.518
mental health <sup>a</sup>	-2.60 ± 15.60	2.40 ± 15.38	0.244
Osteocalcin(ng/ml) <sup>a</sup>	-0.01 ± 2.29	-0.49 ± 3.31	0.664
CTX (ng/ml) <sup>a</sup>	0.07 ± 0.26	0.09 ± 0.15	0.842
Response rate <sup>i</sup>	13 (32.50%)	4 (20.00%)	0.375
Yin deficiency (n = 36) <sup>i</sup>	7 (30.40%)	2 (15.40%)	0.438
Yang deficiency (n = 37) <sup>i</sup>	5 (21.70%)	3 (21.40%)	1.000
Phlegm-damp stagnation (n = 28) <sup>i</sup>	3 (18.80%)	2 (16.70%)	1.000

<sup>a</sup> mean ± SD, <sup>b</sup> median (IQR), <sup>c</sup> \*10<sup>3</sup>, <sup>d</sup> WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities,

<sup>e</sup> VAS : Visual Analogue Scale, <sup>f</sup> PGA : Patient Global Assessment, <sup>g</sup> SF-36 : Short-Form-36 Health Survey, <sup>h</sup> PTA : Patient Total Assessment, <sup>i</sup> Response rate : Responder was defined as reduction of WOMAC and VAS for more than 30 % after treatment.

Table 5 : Adverse events

Events	OA1 (n = 120 person-time)		Placebo (n = 60 person-time)	
Herpes zoster	0	(0.0 %)	1	(1.7 %)
Dry mouth	0	(0.0 %)	1	(1.7 %)
Hoarseness	0	(0.0 %)	1	(1.7 %)
Cheilosis	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Sore throat	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Pruritus	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Hypotension	0	(0.0 %)	1	(1.7 %)
Scalp folliculitis	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Dizziness	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Increased GPT	0	(0.0 %)	1	(1.7 %)
Cough	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Headache	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Insomnia	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Constipation	1	(0.8 %)	0	(0.0 %)
Leukopenia	0	(0.0 %)	1	(1.7 %)
Total	9	(7.5 %)	6	(10.0 %)

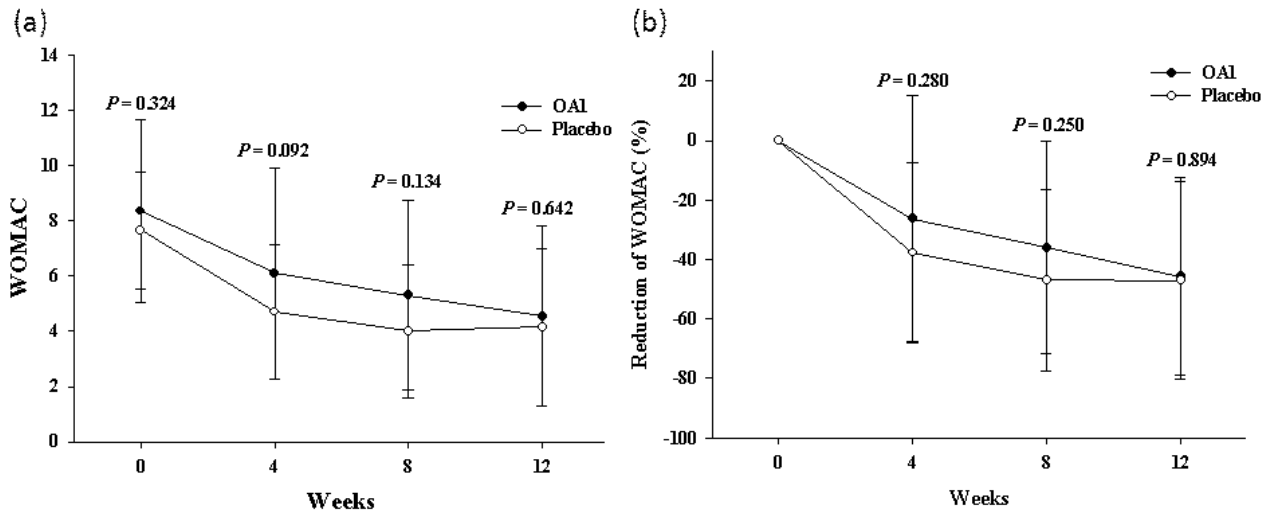


Figure 2. (a) Mean WOMAC value at every visit after intervention. (b) Reduction of WOMAC in percentage at every visit.

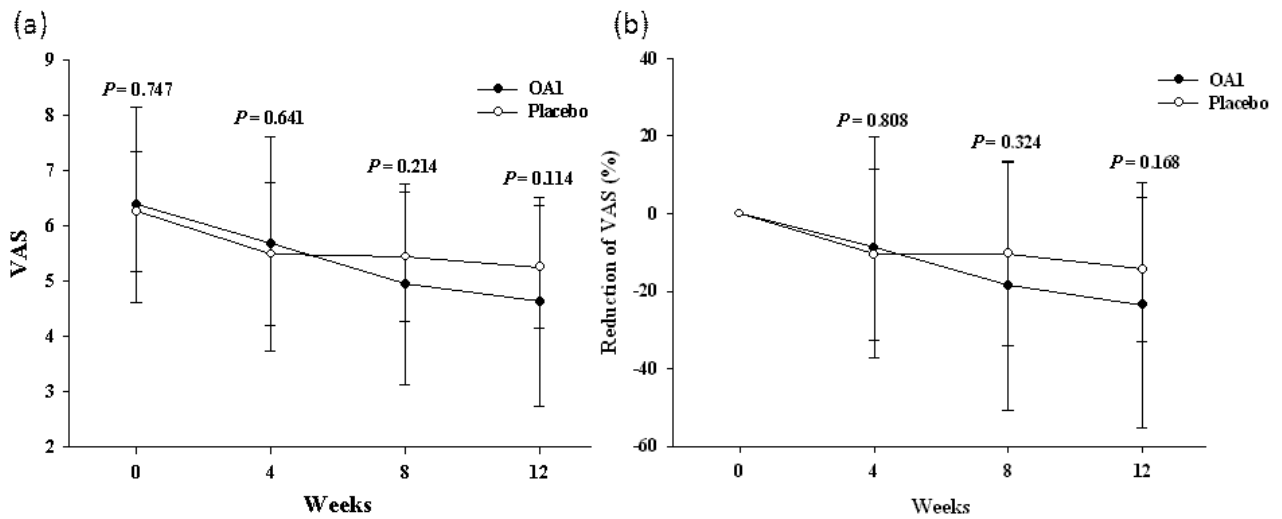


Figure 3. (a) Mean VAS value at every visit after intervention. (b) Reduction of WOMAC in percentage at every visit.

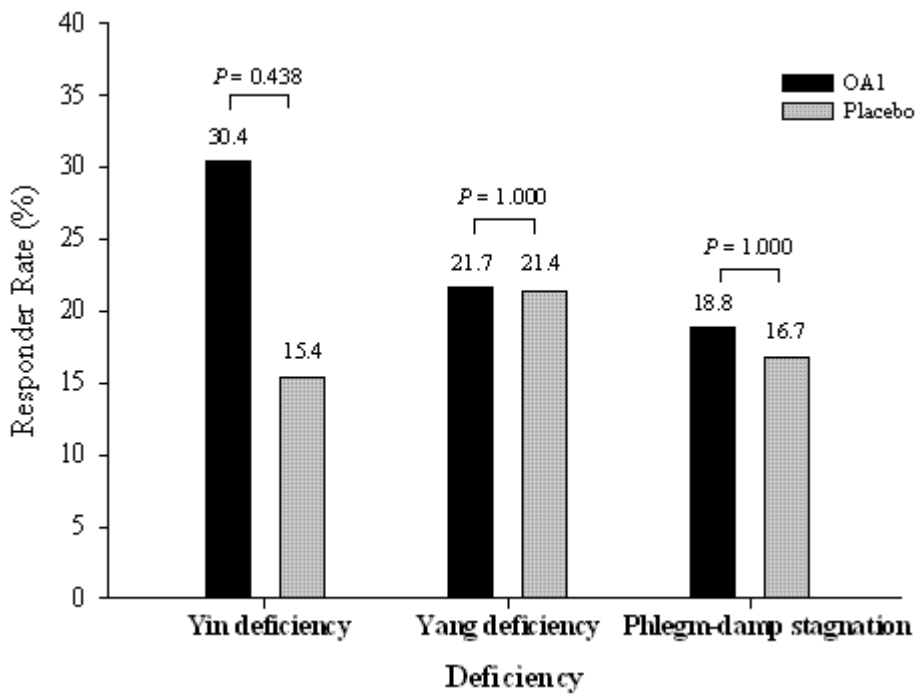


Figure 4. The difference of response rate between OA1 and placebo in three kinds of deficiency.

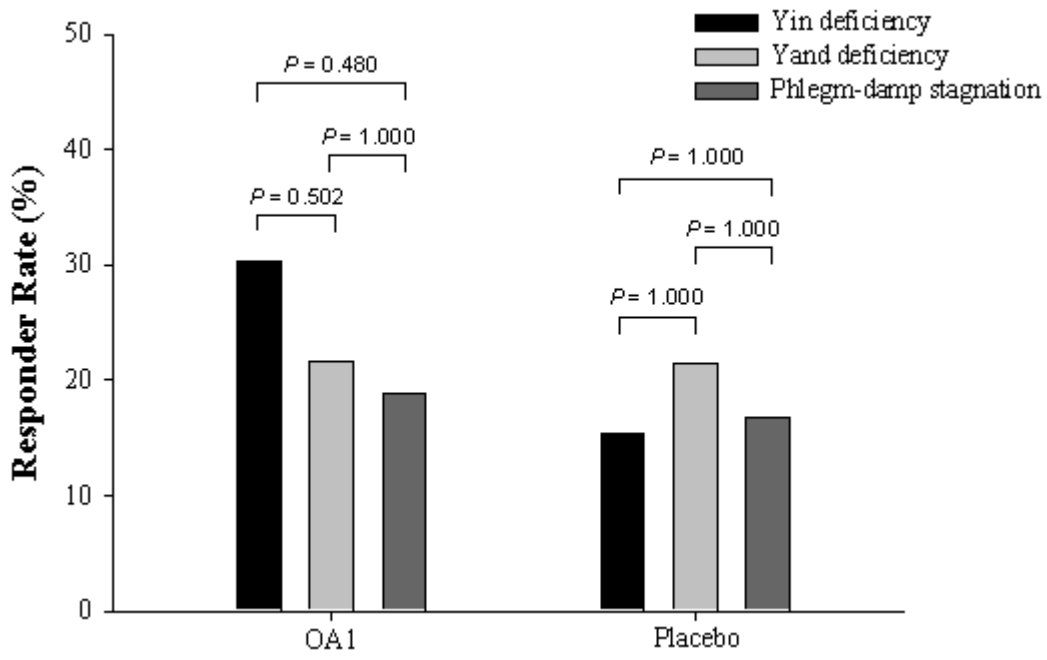


Figure 5. The difference of response rate between three kinds of deficiency.