

## 류마티스관절염과 골관절염 환자에 대한 세레콕시브의 유효성과 안전성

한양대학교 의과대학 내과학교실 류마티스병원, 연세대학교 의과대학 내과학교실\*,  
이화여자대학교 의과대학 내과학교실\*\*, 고려대학교 의과대학 내과학교실\*\*\*

성상석 · 박용범\* · 엄완식 · 이지수\*\* · 지종대\*\*\* · 배상철  
For the Celecoxib PMS Investigators

= Abstract =

### Multicenter Study in Efficacy and Safety of Celecoxib in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis

Sang-Seok Seong, M.D., Yong-Beom Park, M.D.\*, Wan-Sik Uhm, M.D.,  
Jisoo Lee, M.D.\*\*\*, Jong Dae Ji, M.D.\*\*\*, Sang-Cheol Bae, M.D.,  
For the Celecoxib PMS Investigators

*Department of Internal Medicine, the Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University  
College of Medicine, Yonsei University College of Medicine\*, Ewha Woman's University  
College of Medicine\*\*, Korea University College of Medicine\*\*\*, Seoul, Korea*

**Objective:** The aim of this study was to define the efficacy and safety of celecoxib in Korean patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In addition, the impact of gastrointestinal symptom severity on health related quality of life (HRQoL) was measured before and after the treatment with celecoxib.

**Methods:** Three hundred seventy nine patients with rheumatoid arthritis (n=175) and osteoarthritis (n=204) were enrolled from 25 centers from May 2004 to December 2004. After treatment of celecoxib for 4 weeks, efficacy was determined by physician's global assessment and EQ-5D. Severity of gastrointestinal (GI) symptom was assessed by visual analogue scale.

**Results:** Treatment made improvement in 263 patients (69.4%), but 108 patients (28.5%) didn't show change in their symptom and 8 patients (2.1%) were aggravated after treatment. Mean change was 0.129±0.3 in EQ-5D utility score (p<0.05), 11.8±17.8 in VAS in EQ-5D (p<0.05) and -7.9±19.6 in GI symptom severity (p<0.05). Blood pressure was not elevated after treatment and there was no cardiovascular adverse event. Gastrointestinal symptom improvement correlates with improvement in VAS (r=0.2, p<0.01).

**Conclusion:** Celecoxib is not only effective in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis but also helpful in reducing GI symptom.

---

**Key Words:** Celecoxib, Efficacy, Safety, HRQoL

---

< 접수일 : 2006년 5월 17일, 심사통과일 : 2006년 7월 12일 >

※통신저자 : 배 상 철

서울 특별시 성동구 행당동 산 17

한양대학교 의과대학 류마티스병원

Tel : 02) 2290-9203, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : scbae@hanyang.ac.kr

## 서 론

류마티스관절염을 비롯한 관절염 환자들은 만성 통증 등으로 인해서 건강 관련 삶의 질(Health Related Quality of Life; HRQoL)이 정상인에 비해서 낮다. 통증 완화를 위해 비스테로이드항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs)가 널리 사용되고 있지만 이에 따른 위장관 부작용도 증가하는 추세이며 관절염 환자들이 위장관 증상을 동반할 경우 건강 관련 삶의 질이 더욱 낮은 것으로 알려져 있다 (1).

비스테로이드항염증제는 염증과 통증 감소 및 열을 위해 사용되는 약제이며 관절염을 비롯한 다양한 질환에 널리 사용된다. 대부분의 비스테로이드항염증제는 프로스타글란딘(prostaglandin)의 합성에 관여하는 효소인 cyclooxygenase (COX)의 기능을 억제하는 기능을 가지고 있다. COX에는 적어도 2가지의 아형이 있으며 COX-1의 경우 위장관, 혈소판 등 대부분의 조직에 항상 분포하여 정상적인 생리 상태를 유지하는 역할을 한다. COX-2는 싸이토키린이나 내독소 등의 염증 매개 물질에 의해서 발현이 유도된다. 기존의 비스테로이드항염증제는 COX-1과 COX-2를 모두 억제하여 프로스타글란딘에 의한 염증, 통증 및 열을 감소시킨다. 하지만 위장관을 보호하는 프로스타글란딘 또한 감소시키므로 위장관의 장애를 유발할 수 있어 위장관 질환이 있는 환자에게는 사용하는 데 제한이 따른다.

COX-2 선택적 억제제는 비교적 위장관에 분포가 적고 염증이 있는 조직에 많이 분포하는 COX-2만을 선택적으로 억제하여 위장관 장애를 최소화할 수 있다. 골관절염과 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) 연구에서 celecoxib를 투여 받은 군이 기존의 NSAIDs로 치료를 받은 군에 비해 상부 위장관 관련 부작용이 적은 것으로 나타났다 (2). 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcome Research) 연구에서도 naproxen에 비해서 rofecoxib의 상부 위장관 부작용이 적은 것으로 나타났다 (3).

이런 연구 결과들을 바탕으로 관절염 환자의 치료에 COX-2 선택적 억제제의 사용이 증가하였으나 이

후 COX-2 선택적 억제제와 심혈관 질환의 연관성이 외국에서 보고됨에 따라 COX-2 선택적 억제제를 사용하는 데 있어 주의를 요하게 되었다. 국내 식품의약품안전청도 이런 결과를 바탕으로 2006년 2월 2일에 심혈관 부작용과 관련된 경고 사항을 밝힌 바 있다. 하지만 이런 자료들은 모두 외국에서 발표된 것이며 COX-2 선택적 억제제의 유효성과 안전성에 대한 국내 고유의 자료는 미비한 실정이다. 따라서 국내에서 시판되는 COX-2 선택적 억제제인 celecoxib에 대한 안전성과 유효성 및 위장관 증상의 변화가 건강 관련 삶의 질에 어떤 영향을 미치는지 살펴보기로 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 5월부터 2004년 12월까지 25개 병원에 내원한 골관절염 혹은 류마티스관절염으로 진단을 받은 환자를 대상으로 하였다. 골관절염의 경우 손, 허리, 무릎 등의 부위에 관계없이 골관절염으로 진단을 받은 모든 환자를 대상으로 하였다. Celecoxib에 과민 반응을 보이는 환자, 설론아미드에 과민 반응을 보이는 환자, 아스피린이나 다른 비스테로이드항염증제에 대해서 천식, 두드러기, 알러지의 병력이 있는 환자, 심한 간 기능 장애 혹은 신장 기능 장애가 있는 환자, 임신 말기 환자는 제외하였다.

총 555명의 환자 중 추적 관찰이 되지 않은 21명과 얼굴 부종과 속쓰림으로 치료를 중단한 3명을 제외하였고 나머지 531명 중 celecoxib를 3주 이상 복용하고 유효성 평가를 마친 류마티스관절염 환자 175명과 골관절염 환자 204명으로 연구를 진행하였다. 류마티스관절염과 골관절염을 함께 가진 환자는 류마티스관절염군으로 분류하였고 진단에 관계없이 환자의 증상에 따라 celecoxib를 하루 200 mg 혹은 400 mg 경구 투여하였다.

### 2. 방법

1) 유효성 평가: 환자가 내원한 첫째 날과 celecoxib를 복용한 뒤 4주 후에 조사표(case record form)를 이용하여 전향적으로 조사하였다. 최소한 2회 병원을 방문하게 하였고 첫 방문 시 조사 대상자에 대한

과거 병력 및 현 병력, 비스테로이드항염증제에 의한 위장관 합병증 그리고 병용 약물을 조사하였다. 스테로이드를 병용한 102명의 평균 용량은 프레드니솔론으로 환산하여 하루 5.7 mg이었다.

(1) 1차 유효성 지표 평가; 유효성 평가를 위해서 환자가 방문할 때마다 환자의 증상, 일상 생활 수행 능력 그리고 이학적 검사에 기초하여 일차적으로 담당 의사가 관절염에 대한 종합 평가를 하도록 하였다. 평가 결과는 증상이 없고 일상 생활에 지장이 없는 경우 ‘매우 좋음’, 경미한 증상이 있으며 일상 생활에 제약이 없는 경우 ‘ 좋음’, 중등도의 증상이 있으며 일상 생활에 약간의 제약이 있는 경우 ‘나쁘지 않음’, 심한 증상이 있으며 대부분의 일상 생활을 수행할 능력이 없는 경우 ‘나쁨’ 그리고 참을 수 없는 매우 심한 증상이 있으며 모든 일상 생활을 수행할 수 없는 경우 ‘매우 나쁨’으로 정의하였다.

담당 의사의 종합 평가를 분석하여 첫 방문에 비해서 1등급 이상 좋아진 경우 ‘개선’, 등급이 변하지 않은 경우 ‘변화 없음’, 첫 방문에 비해 1등급 이상 나빠진 경우 ‘악화’로 최종 평가를 내렸고 개선되었다고 답한 조사 대상자가 전체의 50%를 넘는 경우 유효성이 있다고 판정하였다.

(2) 2차 유효성 지표 평가; 이차적인 유효성 평가 변수로 EQ-5D 건강 설문 조사를 하였다. EQ-5D는 건강 관련 삶의 질을 측정할 수 있는 도구이며 현재의 건강 상태를 묻는 5개의 문항과 시각 아날로그 척도(Visual analogue scale, VAS)로 구성되어 있다. EQ-5D의 효용값은 0 (죽음)부터 1 (완전한 건강 상태)사이의 하나의 가중 지표 값으로 표시되며 시각 아날로그 척도는 0 (상상할 수 있는 최저의 건강 상태)부터 100 (상상할 수 있는 최고의 건강 상태)로 표시된다. Celecoxib 투여 후 EQ-5D의 효용값과 VAS 수치의 변화량을 질환별, 성별 그리고 나이에 따라서 구분하여 조사하였고 1차 유효성 평가 후 구분된 ‘개선’ 군과 ‘변화 없음’ 군 그리고 ‘악화’ 군별로 2차 유효성 평가 지수인 EQ-5D 효용값과 VAS 수치의 변화량을 살펴보았다.

2) 안전성 평가: 안전성 평가를 위해서 유해 사례를 조사하였고 필요한 경우 실험실 검사를 하도록 하였다. 매 방문 시 앉은 상태에서 혈압을 측정하였다. 유해 사례가 발생한 경우 이를 경증, 중등증, 중

증으로 구분하였다. 경증은 자각적 또는 타각적 증상은 있으나 일상 생활에 지장이 없는 경우, 중등증은 일상 생활에 지장을 느낄 정도의 증상 그리고 중증은 일상 생활을 제대로 할 수 없는 정도의 증상으로 정의하였다. 유해 사례는 위장관 관련 유해 사례와 그 밖의 유해 사례로 구분하였다.

위장관 유해 사례의 경우 소그룹 별로 다시 구분하여 조사하였다. 위장관 증상의 심각도(Gastrointestinal symptom severity scale)를 평가하기 위해 시각 아날로그 척도를 이용하였고 환자가 호소하는 위장관 증상에 따라 0부터 100까지로 표시하였다. ‘0’은 위장관 증상이 전혀 없는 상태를, ‘100’은 가장 심한 상태를 나타낸다. 조사 대상자가 느낀 위장관 증상을 celecoxib 투여 전후로 전체적으로 평가하였고 나이별, 성별 그리고 질환별로 세분하여 위장관 증상의 변화를 조사하였다.

3) 통계 분석: 치료 전 류마티스관절염 환자와 골관절염 환자들 간의 특성은 t-test와 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 위장관 유해 사례를 소그룹 별로 구분하여 조사한 자료는 Fisher’s Exact test로 검정하였으며 4주 간격으로 비교한 혈압의 변화와 EQ-5D 효용값 및 시각 아날로그 척도의 변화 그리고 위장관 증상 심각도는 paired t-test를 이용하여 검정하였다. 질환별, 성별 그리고 나이에 따른 위장관 증상 심각도와 건강 관련 삶의 질의 변화는 two-sample t-test를 이용하여 비교하였고 1차 유효성 평가 결과에 따른 EQ-5D의 변화를 평가하기 위해서는 ANOVA test를 이용하였다. 위장관 증상 심각도의 변화에 따른 시각 아날로그 척도의 변화의 관계는 상관 분석을 통해 구하였다. 모든 자료의 통계 처리는 SAS 8.1을 이용하였고 제시된 자료값은 평균±표준 편차로 표시하였다. p 값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

3주 이상 celecoxib를 복용한 379명의 대상 환자 중 류마티스관절염 환자는 175명(46%)이었다. 평균 연령은 골관절염 환자가 더 높았고 관절염을 앓은 기간은 차이가 없었다. 연구 시작 전 담당 의사에

**Table 1.** Baseline characteristics of completed patients (n=379)

	RA (n=175)*	OA (n=204)
Age (mean±SD)	55.4±13.2	64.5±8.9
Duration of arthritis (mean±SD, months)	70.5±81.1	56.1±77.1
Assessment of arthritis, n (%)**		
Very good	0 (0.0)	0 (0.0)
Good	26 (14.9)	29 (14.2)
Not bad	101 (57.7)	119 (58.3)
Bad	45 (25.7)	50 (24.5)
Very bad	3 (1.7)	6 (3.0)
Blood pressure (mmHg)		
SBP (mean±SD)	122.4±13.8	126.3±14.4
DBP (mean±SD)	77.4±10.3	78.4±8.7
GI symptom severity (VAS, mean±SD)***	32.3±23.5	34.6±23.7
EQ-5D (mean±SD)	0.55±0.28	0.56±0.27
VAS (mean±SD)	52.8±18.4	54.6±17.7
Hypertension, n (%)	26 (14.9)	51 (25.0)
Coronary artery disease, n (%)	4 (2.3)	8 (3.9)
Peptic ulcer disease, n (%)	15 (8.6)	17 (8.3)
Concomitant steroid use, n (%)	89 (50.9)	13 (6.4)

\*RA with OA patients are included in RA group, \*\*Very good: no symptoms, no limitation of lifestyle, Good: mild symptoms, no limitation of lifestyle, Not bad: moderate symptoms, mild limitation of lifestyle, Bad: severe symptoms, limitation in most of lifestyle, Very bad: intractable symptoms, limitation in all of lifestyle, \*\*\*Extreme gastrointestinal symptom is expressed as 100 and no gastrointestinal symptom is expressed as 0 in visual analogue scale

의한 관절염 평가에서 골관절염 환자와 류마티스관절염 환자들은 비슷한 분포를 보이고 있었다. 수축기 혈압과 이완기 혈압 모두 양 군에서 차이를 보이지 않았다. 위장관 증상도 두 군에서 차이가 없었고 2차 유효성 평가 지수로 사용한 EQ-5D 효용값과 시각 아날로그 척도도 차이를 보이지 않았다. 두 군에서 소화성 궤양을 앓고 있는 환자의 수와 관상 동맥 질환을 가진 환자는 차이가 없었으나 고혈압 환자는 골관절염 군에서 많았다(p=0.01). 스테로이드를 병용하는 환자는 류마티스관절염 환자 군에서 많은 것으로 나타났다(p<0.01)(표 1).

## 2. 유효성 평가

1) 담당 의사에 의한 1차 유효성 지표 평가: Celecoxib 투여 전 담당 의사의 관절염 평가에서 ‘ 좋음 ’ 이 55명(14.5%), 나쁘지 않음’이 220명(58.1%), ‘ 나쁨 ’ 이 95명(25.1%) 그리고 ‘ 아주 나쁨 ’ 이 9명(2.4%)였다. 4주간 약물 투여 후 다시 평가한 결과 ‘ 아주 좋음 ’

이 20명(5.3%), ‘ 좋음 ’ 이 203명(53.7%), ‘ 나쁘지 않음 ’ 이 123명(32.4%), ‘ 나쁨 ’ 이 30명(7.9%) 그리고 ‘ 아주 나쁨 ’ 이 2명(0.6%)이었다. 치료 후 관절 평가에서 ‘ 개선 ’ 된 경우가 263명(69.4%), ‘ 변화 없음 ’ 이 108명(28.5%) 그리고 ‘ 악화 ’ 가 8명(2.1%)이었다. ‘ 개선 ’ 된 경우가 69.4%로 50% 이상에서 증상의 호전을 보였으므로 류마티스관절염 및 골관절염에 대한 celecoxib의 치료 효과가 유효하다고 판단할 수 있었다(표 2).

2) EQ-5D 건강 설문 조사에 의한 2차 유효성 지표 평가: EQ-5D 건강 설문 조사 결과 효용값이 치료 전 0.56±0.30에서 치료 후 0.69±0.20으로 호전되었고(p<0.05) 시각 아날로그 척도도 53.7±18.0에서 65.5±18.2로 통계적으로 유의하게 호전되었다(p<0.05)(표 3). 그러나 EQ-5D 효용값의 변화와 VAS의 변화는 류마티스관절염 환자와 골관절염 환자 사이에 차이가 없었고, 나이 및 성별에 따른 차이도 보이지 않았다. 류마티스관절염 환자의 EQ-5D 효용값의 변화는 0.13±0.30으로 골관절염 환자의 0.13±0.20과 차이가 없었

**Table 2.** Primary efficacy outcome 4 weeks after celecoxib treatment

	n (%)	
	RA	OA
Better	114 (65.1)	147 (72.1)
No change	54 (30.9)	56 (27.5)
Worse	7 (4.0)	1 (0.4)
Total	175 (100)	204 (100)

**Table 3.** Changes in EQ-5D and GI symptom severity (n=379)

	Baseline	4 weeks	Mean change	p-value*
GI symptom severity	33.5±23.6	25.9±20.5	-7.9±19.6	< 0.05
EQ-5D	0.56±0.30	0.69±0.20	0.13±0.30	< 0.05
VAS	53.7±18.0	65.5±18.2	11.8±17.8	< 0.05

\*Paired t-test

고(p=0.98) 시각 아날로그 척도의 변화도 10.4±18.6과 13.1±17.1로 두 군 간의 차이가 없었다(p=0.15). 65세 이상 고령군의 EQ-5D 효용값의 변화는 0.12±0.30으로 65세 이하의 0.14±0.20과 차이가 없었고(p=0.43), 시각 아날로그 척도의 변화도 11.0±18.3과 12.5±17.5로 두 군 간의 차이를 보이지 않았다(p=0.40). 남자의 EQ-5D 효용값의 변화는 0.12±0.30로 여자의 0.13±0.20과 차이가 없었고(p=0.82), 시각 아날로그 척도의 변화량도 16.3±15.8과 11.2±18.0으로 두 군 간의 차이가 없었다(p=0.08).

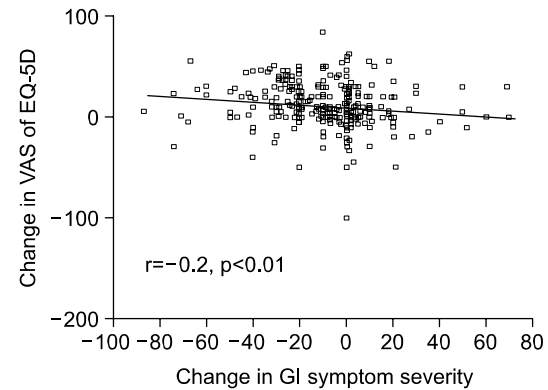
**3) 1차 유효성 지표 평가 결과에 따른 2차 유효성 지표 평가 결과의 비교:** ‘개선’ 군과 ‘변화 없음’ 군 그리고 ‘악화’ 군별로 구분하여 EQ-5D 효용값의 변화량과 시각 아날로그 척도의 변화량을 비교한 결과 각 군에 따라서 통계적인 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다(표 4).

**4) 위장관 증상의 변화에 따른 EQ-5D의 시각 아날로그 척도의 변화:** 위장관 증상의 호전 정도가 건강 관련 삶의 질에 어떠한 영향을 미치는 지 조사한 결

**Table 4.** Changes in EQ-5D and VAS among groups of primary efficacy outcome

	Better (n=263)	No change (n=108)	Worse (n=8)	p-value*
Change in EQ-5D	0.18±0.30	0.03±0.20	-0.11±0.50	< 0.01
Change in VAS	17.0±17.5	1.2±10.4	-17.5±16.2	< 0.01

\*ANOVA test



**Fig. 1.** Correlation between change in gastrointestinal symptom severity and change in Visual Analogue Scale of EQ-5D 4 weeks after celecoxib treatment.

과 위장관 증상이 호전됨에 따라 EQ-5D의 시각 아날로그 척도가 호전되는 상관 관계를 확인할 수 있었다(r=0.2, p<0.05) (그림 1).

### 3. 안전성 평가

**1) 부작용의 종류 및 중등도:** 379명의 환자 중 21명(5.5%)에서 부작용이 발생하였고 위장관 부작용이 14명(3.7%)으로 다수를 차지하였다. 위장관 이외의 부작용으로는 빈혈, 안면 부종, 뇨당, 두통, 가려움증 그리고 구내염이 보고되었다(표 5). 부작용의 중등도를 살펴보면 13명(61.9%)이 경증이었으며 8명(38.1%)이 중등도의 소견을 보였다. 중증의 부작용을 보인 환자는 없었다.

**2) 위장관 부작용:** 총 14명이 위장관 부작용을 보

였다. 소화불량을 호소한 환자가 4명, 복통을 호소한 환자가 4명, 오심 및 구토를 호소한 환자는 3명이었고 나머지 3명은 변비를 호소하였다. 이를 다시 아스피린의 병용 유무, 투여하는 celecoxib의 용량, 위장관 보호제의 병용 유무, 나이, 스테로이드 병용 유무에 따라 조사하였다. 아스피린을 병용 투여한 군과 병용 투여하지 않은 군 사이에는 차이를 보이지 않았고 celebrex를 200 mg 투여한 군과 400 mg를 투여한 군 사이에도 유의한 차이를 보이지 않았다. 제산제, 히스타민 수용체 차단제, 프로톤 펌프 억제제 등의 위장관 보호제의 병용 투약 여부도 위장관 부

작용 발생에 영향을 주지 않았다. 나이별 비교에서도 65세 이상의 고령군과 그 밖의 군에서 차이를 보이지 않았으며 스테로이드 병용 투여 여부도 위장관 부작용 발생에 영향을 주지 않았다(그림 2).

3) 심혈관계 부작용: Celecoxib 투여에 따른 혈압의 변동은 투여 전 수축기 혈압이 124.5 ( $\pm$ 14.2), 투여 후 125.1 ( $\pm$ 13.8)였고 이완기 혈압은 투여 전 77.9 ( $\pm$ 9.4), 투여 후 78.1 ( $\pm$ 9.1)로 투여 전후에 통계적인 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ ). 하루 200 mg을 투여 받은 군에서 수축기 혈압(126.4 $\pm$ 15.2)은 투여 전(126.5 $\pm$ 15.5)과 차이를 보이지 않았고 이완기 혈압도 투여 전(78.3 $\pm$ 9.7)과 후(78.4 $\pm$ 9.5)에 차이가 없었다. 400 mg을 투여 받은 군에서도 투여 전 수축기 혈압(124.0 $\pm$ 13.4)과 투여 후 혈압(124.4 $\pm$ 12.5)에 변동이 없었으며 이완기 혈압도 투여 전(77.8 $\pm$ 9.1)과 후(77.3 $\pm$ 9.2)에 유의한 차이를 보이지 않았다. 심근경색 등의 심혈관 부작용은 보고되지 않았다.

4) 위장관 증상 심각도의 변화: Celecoxib 투여 전 위장관 증상 심각도 평균이 33.5 ( $\pm$ 23.6)였으나 투여 4주 후에는 25.9 ( $\pm$ 20.5)로 통계적으로 유의하게 호전되었다( $p < 0.05$ )(표 4). 류마티스관절염군과 골관절염군으로 구분하여 분석한 결과는 각 군에서의 변화량이 7.5 $\pm$ 18과 8.2 $\pm$ 20.7로 차이가 없었고( $p = 0.75$ ), 65세 이상의 고령군과 그 밖의 군으로 구분하여 분석한 결과도 7.2 $\pm$ 19.0과 8.5 $\pm$ 20.0으로 차이가 없었

Table 5. Adverse events in completed patients (n=379)

Adverse event	n	%
GI adverse events	14	3.70
Other adverse events	7	1.80
Anemia	2	0.53
Facial edema	1	0.26
Glycosuria	1	0.26
Headache	1	0.26
Pruritis	1	0.26
Stomatitis	1	0.26
Total adverse events	21	5.5

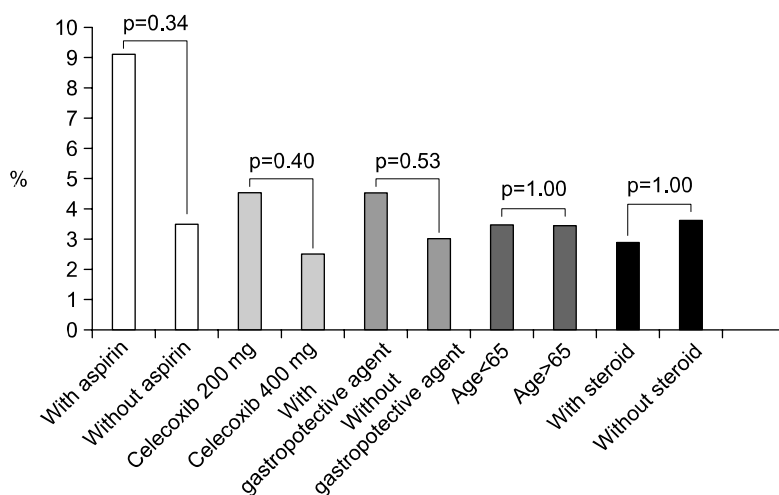


Fig. 2. Frequency of gastrointestinal adverse events in subgroups.

다( $p=0.55$ ). 남자와 여자로 구분하여 분석한 결과에서도 남자는  $10.5\pm 14.7$  여자는  $7.6\pm 20.1$ 로 차이를 보이지 않았다( $p=0.08$ ).

## 고 찰

류마티스관절염과 골관절염 환자의 치료에 비스테로이드항염증제는 가장 많이 처방되는 약제 중 하나이다. 미국의 경우 52~77세 여성 가운데 26.7%가 일주일에 적어도 한번은 비스테로이드항염증제를 복용하는 것으로 조사되었고 (4) 매년 10만 명 정도가 비스테로이드항염증제와 관련된 위장관 합병증으로 입원하는 것으로 되어 있다 (5). 정확한 통계 자료는 없지만 고령화 사회의 길을 걷고 있는 국내 실정을 감안하면 향후 국내 스테로이드항염증제의 사용이 증가할 것으로 생각되며 이에 따른 합병증의 빈도도 증가할 것이다.

COX-2 선택적 억제제는 효과면에서 비선택적 비스테로이드항염증제와 비슷하면서 위장관 합병증을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. 골관절염, 류마티스관절염 환자 7,968명을 대상으로 한 CLASS 연구에서 celecoxib는 ibuprofen과 diclofenac과 비교하여 효과는 유사하면서 위장관 합병증의 빈도는 유의하게 낮은 것으로 나타났고, 골관절염 환자 13,274명을 대상으로 celecoxib의 유효성과 상부 위장관 안전성을 조사한 SUCCESS-I 연구에서도 celecoxib는 naproxen, diclofenac과 동등한 유효성을 나타내면서 상부 위장관 합병증이 훨씬 적게 발생하는 것으로 나타났다 (6). 환자-대조군 연구는 아니지만 본 조사에서도 1차 유효성 평가에서 '개선'된 경우가 69.4%로 나타나 유효성이 있는 것으로 판단되었고 건강 관련 삶의 질도 향상되는 것으로 나타났다. 위장관 증상은 celecoxib 투여 후 오히려 호전된 소견을 보였는데 이런 위장관 증상의 호전이 건강 관련 삶의 질 호전에 일정 부분 기여했을 것으로 생각한다. 위장관 증상의 호전이 celecoxib의 위장관 보호 효과에 의한 것으로 생각되지는 않으며 비선택적 비스테로이드항염증제를 사용할 때와 비교하여 상대적으로 호전된 것으로 생각된다.

Celecoxib 투여 후 위장관 부작용이 14명에서 발생하였지만 환자의 연령, 궤양의 과거력, 스테로이드

병용 여부에 따른 통계적 차이를 보이지 않았다. 고령이 중요한 위험 인자로 알려져 있으나 (7) 65세 이상인 군과 이하인 군의 차이가 없었고 아스피린 병용 투여 여부가 위장관 부작용 발생에 영향을 주지 않았다. 스테로이드를 병용 투여 받은 군은 그렇지 않은 군에 비해 위장관 증상의 악화를 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 일반적으로 알려진 위장관 부작용의 위험 인자들이 위장관 부작용 발생에 영향을 주지 못한 이유에 대해서는 보다 광범위한 연구가 필요하겠지만 위장관 합병증 발생의 위험이 큰 관절염 환자군에서는 COX-2 선택적 억제제가 비선택적 비스테로이드항염증제에 비해서 비교적 안전하리라 생각되고 COX-2 선택적 억제제 투여로 인한 위장관 증상의 호전은 환자의 건강 관련 삶의 질도 향상시킬 것으로 생각된다.

관절염 환자에서 나타나는 위장관 증상이 건강 관련 삶의 질에 어떠한 영향을 미치는지를 조사한 Wolfe 등의 연구에서 위장관 증상에 영향을 받는 환자의 기능적 상태, 전반적 통증의 상태 그리고 정신적인 상태를 고려한 경우에도 위장관 증상이 건강 관련 삶의 질과 관련성을 가지고 있음을 발표하였다. 여러 위장관 증상 중 소화불량과 상부 위장관 통증이 건강 관련 삶의 질에 가장 많은 영향을 미치는 것으로 조사되었고 위장관 증상이 심할수록 건강 관련 삶의 질도 더욱 저하되는 것으로 조사되었다 (1). 특히 질환에 대한 건강 관련 삶의 질 측정에 있어서 질환 특이 건강 상태 측정 도구가 사용되지만 EQ-5D 같은 일반적 건강 측면을 조사하는 도구도 유용한 것으로 알려져 있다 (8,9). 본 연구에서는 위장관 증상의 종류에 따른 건강 관련 삶의 질의 차이를 비교하지는 않았지만 위장관 증상이 호전됨에 따라 EQ-5D의 시각 아날로그 척도로 조사한 건강 관련 삶의 질이 호전되는 상관관계를 보여주어 이전의 연구와 동일한 결과를 보였다.

최근 여러 연구에서 COX-2 선택적 억제제의 사용으로 인한 심혈관 합병증의 증가가 보고되어 왔다 (10-18). Celecoxib에 의한 심혈관 합병증 증가에 대한 연구는 rofecoxib만큼 일관된 결과를 보이지 않아서 혼란을 일으킨다. 본 조사에서는 celecoxib 투여 전에 비해 혈압의 증가 소견을 보이지 않았고 관상 동맥 혈전증을 비롯한 심혈관계 부작용을 보인

환자는 없었다. 그 이유로는 이전에 보고된 자료와 마찬가지로 짧은 관찰 기간과 상대적으로 적은 용량의 celecoxib를 투여하였기 때문으로 생각된다. 심혈관 합병증에 대한 문제는 잘 계획된 대규모 무작위 연구가 시행되어야 명확한 결론을 내릴 수 있을 것으로 생각된다. celecoxib의 알려진 부작용 외에 다른 부작용은 보고되지 않았다.

본 연구에서 약제의 유효성 판단에 대한 제한점으로 첫째, 유효성에 대한 객관적인 측정 도구를 사용하지 못하였고 둘째, 위약 혹은 다른 비스테로이드 항염증제의 효과와 비교하여 조사하지 못하였다는 점을 들 수 있고 셋째, 건강 관련 삶의 질을 측정하는데 있어 여러 측정 도구를 함께 비교하지 못했고 질병 특이적인 도구를 사용하지 못했다는 점을 들 수 있겠다. 안전성 판단에 대한 제한점으로는 짧은 연구 기간으로 인해 celecoxib의 사용과 관련된 합병증을 검정하기가 어려웠다는 점을 들 수 있겠다.

## 요 약

Celecoxib는 류마티스관절염과 골관절염 환자에게 효과가 있고 삶의 질도 향상시키는 것으로 나타났다. Celecoxib 사용 후 위장관 증상의 개선을 보였고 이는 건강 관련 삶의 질의 개선과 상관관계를 보였다.

## 감사의 글

논문 작성에 필요한 자료를 제공해 주신 한국 화이자 제약에 감사의 말씀을 드립니다.

## Celecoxib PMS Investigators

강영모(경북의대), 강태영(원주의대), 김동욱(인제의대), 김성호(동국의대), 김완욱(가톨릭의대 수원빈센트병원), 고혁재(가톨릭의대 대전성모병원), 박경수(가톨릭의대 의정부성모병원), 송정수(중앙의대), 이명수(원광의대), 이상일(경상의대), 이성원(동아의대), 이신석(전남의대), 이윤중(서울의대 분당병원), 이찬희(일산병원), 이충원(부산침례병원), 양형인(경희의대), 장현규(단국의대), 정승혜(대구가톨릭의대), 정원태(동아의대), 정청일(건양의대), 조영신(조선의대), 최정운(대

구가톨릭의대), 홍승재(경희의대)

## REFERENCES

- 1) Wolfe F, Kong SX, Watson DJ. Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1373-8.
- 2) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
- 3) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8, 2 p following 1528.
- 4) Curhan GC, Bullock AJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Frequency of use of acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and aspirin in US women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:687-93.
- 5) Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2433-40.
- 6) Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255-66.
- 7) Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12.
- 8) Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM. Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1077-86.
- 9) Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A. Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36: 463-9.
- 10) Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors



- and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005;52:1968-78.
- 11) Shaya FT, Blume SW, Blanchette CM, Weir MR, Mullins CD. Selective cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects: an observational study of a Medicaid population. *Arch Intern Med* 2005;165:181-6.
  - 12) Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157-64.
  - 13) Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheatham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
  - 14) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
  - 15) Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
  - 16) Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481-6.
  - 17) Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
  - 18) FDA. Cardiovascular safety and risk-benefit assessment. URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1\\_03\\_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_03_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf).
-