

# 골관절염의 내과적치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

## 박 용 범

### 서 론

골관절염의 치료는 전통적으로 통증의 조절, 재활치료, 수술 등이 중심이다. 이 중 통증을 조절하는 것은 치료의 초석이 된다. 골관절염의 치료는 정확하고 적절한 진단에서 출발해야한다. 만성감염, 전신질환, 골괴사, 악성종양 등 골관절염과 유사한 증상을 보이는 조건이 배제되어야 한다. 진단이 내려지면 비약물적 치료와 약물 치료를 시작하는데, 치료는 간단한, 비약물적 치료에서부터 시작된다. 환자의 주된 문제가 저녁때 또는 운동 후에 통증이 심해지는 기계적인 (mechanical) 문제라면, 관절에 가해지는 스트레스와 짐을 덜어주고, 관절주위 근육의 힘을 길러주어야 하며, 아울러 관절이 바른 자세 (biomechanical alignment)를 유지하도록 해야 한다. 또한, 비만한 환자에서는 체중감소는 필수적이다. 적절한 물리치료에도 불구하고 관절의 통증과 장애가 좋아지지 않는다면 다른 치료적 방법을 고려해야 하는데, 이에는 경구 또는 국소적 진통제, 관절강내 스테로이드 치료, 관절강내 hyaluronic acid 주사, 비스테로이드성 항염증제 (NSAID) 등이 있다. 더 이상의 기계적 상해를 막기 위해 보조기 착용, 근육강화훈련, 관절 파괴적 습관 교정 등도 필요하다<sup>1)</sup>. 환자 교육은 매우 중요한데, 만성관절염의 자조 관리 교육이 환자의 통증, 병원 방문 횟수, 환자의 전체적인 불구를 감소시킨다고 알려져 있다<sup>2)</sup>.

진단 초기에 환자의 삶의 질에 관심을 두어야 하며, 특히 염증성인지 비염증성인지 (기계적) 증상과 징후가 있는지 살핀다. 골관절염 환자에서 주로 비염증성 문제라면 휴식과 진통제 투여, 보조기, 작업치료와 물리치료가 우선되어야 하며, 염증의 징후가 있으면 NSAID나 COX-2같은 항염증제, 또는 관절강내 스테로이드로 치료해야 한다.

중세가 있는 관절의 치료의 일차 목표는 관절의 통증을 줄이고 조절하고 예방하는 것이며, 이차 목표는 관절의 기능성을 유지하고 더 이상의 통증, 약화, 장애 등을

막는 것이다.

### 골관절염의 약물치료

#### 1. 진통제 (pure analgesics)

통증과 장애의 정도와 비약물적 치료의 효과 여하에 따라, 통증을 경감하기 위한 약물치료가 고려된다. 단관절일때는 국소적인 치료가 고려될 수 있으며, 다관절일때는 전신적인 치료가 고려되어야 한다. 골관절염의 치료는 종종 진통제과 항염증제제의 복합요법이 필요하기도 한다.

국소적 진통제는 손, 팔꿈치, 어깨, 무릎 관절의 경도 또는 중등도의 골관절염 치료에 시도될 수 있다. 하지만, 국소적 진통제의 효과는 대부분의 임상연구에서 보조요법으로 초점을 두고 있다. Capsaicin 또는 NSAID 성분의 cream을 도포했을 때, 위약에 비해 보다 효과적임이 입증되었다<sup>3,4)</sup>. Capsaicin cream은 substance P를 국소적으로 고갈시키는데, 하루에 4차례 도포하여야 하는 번거로움이 있고, 그 부위에 화끈거리는 피부의 자극이 빈번하게 관찰된다. 그러나, 계속 사용하면 타는 듯한 느낌은 없어지며, 반면 진통효과는 유지되어 대부분의 환자들은 적응한다. 이러한 국소요법은 특히 경구약제를 원치 않는 환자, NSAID를 복용할 수 없는 환자, 단관절에 간헐적인 통증을 호소하는 경우 등에 적응이 된다. 국내에서는 유 등<sup>5)</sup>이 진통제를 사용하고 있는 퇴행성 관절염 환자에서 4주간의 보조요법으로 ketoprofen plaster의 국소요법이 통증 완화에 효과 있음을 보고하였다.

비마약성 경구용 진통제로는 아세트아미노펜(acetaminophen)이 대표적인데, 골관절염 환자의 경구용 진통제로서 일차 치료약제로서 추천되고 있다. Acetaminophen은 일반적으로 하루 4000 mg 이하 용량에서는 안전하다고 알려져 있지만, 기존 간질환이 있거나 알코올 남용력이 있는 환자에서는 주의를 기울여야 하며, 일반적으로 하루 2000mg이하의 용량으로 간기능을 주의

깊게 평가하며 투약해야 한다. 여러 연구들이 acetaminophen이 골관절염의 치료에 효과가 있음을 증명하였지만, acetaminophen이 수개월 또는 수년 이상 NSAID와 동등한 효과를 갖는지에 대해서는 아직 결론이 없다. 가장 대표적인 연구는 Bradley 등<sup>6)</sup>의 연구인데, 경도 또는 중등도의 195명의 무릎관절염 환자에서 고용량 acetaminophen (4000 mg/day) 와 ibuprofen 1200 mg/day (low or analgesic dosage), ibuprofen 2400 mg/day (high or anti-inflammatory dosage) 등의 세 군으로 비교 연구하였다. 연구 시점에서 세 군간의 특성은 유사했고, 치료 4주후, 통증과 장애의 변화, 보행시 통증점수, 보행거리, 50-foot walk time, 치료자의 평가 등에서 세 군간에 차이가 없었다. 하지만, ibuprofen을 사용한 두 그룹에서 rest pain은 유의하게 acetaminophen 군에 비해 호전되었다. 이 연구는 무릎관절의 악화에 있어 고용량의 acetaminophen이 고용량 또는 저용량의 ibuprofen과 동등한 효과가 있음을 보였던 중요한 연구이다. 그러나, 이 연구에서는 자연적 호전을 반영하는 위약군이 없었으며, 골관절염이 단지 30일이 아닌 수년에 걸쳐 지속되는 병이므로 장기간의 acetaminophen의 진통효과에 있어서는 명쾌하지 않았다. 그 후 장기간의 효과와 안전성을 비교하기 위해 178명의 환자에서 2년간 이중맹검, 다기관 연구가 시행되었는데<sup>7)</sup>, 연구의 일차적 평가는 방사선학적 변화와 치료약제의 유효성 부족으로 인한 탈락율이었다. 연구대상 중 단지 62명(35%) 만이 연구를 마쳤는데, 양군간에 의미있는 차이는 naproxen 군에서 좀 더 좋은 효과를 보인 반면, 양군에서 모두 높은 탈락율을 보였다. 이 연구결과에 의하면 두 약제 모두 장기간의 무릎관절염의 치료에 있어서는 효과적이지 않았다. 양군의 높은 탈락율의 이유는 acetaminophen 군에서는 효과 부족, 환자의 순응도 저하 등이었고, naproxen군에서는 위장관계 부작용, 효과부족, 환자의 순응도 저하 순이었다. 국내에서 이 등<sup>8)</sup>에 의해 8주간의 다기관 이중맹검 연구가 보고되었는데, acetaminophen(3900 mg/day)과 naproxen (1000 mg/day) 간에 동등한 진통효과와 기능적 호전을 나타냈고, 위장관계 부작용은 acetaminophen 군에서 보다 적게 관찰되었다.

새로운 타입의 경구용 진통제로 급성, 만성 통증에 사용되는 약제로 tramadol이 있다. 이 약제의 작용기전은 opioid 수용체를 봉쇄하고 norepinephrine과 serotonin 재흡수를 막는 것으로 생각되고 있다. 임상연구에서

tramadol은 위약에 비해 현저히 통증 억제효과가 있으면서 의존성이 높지 않은 것으로 보고되었다<sup>9)</sup>. 그러나 구토, 오심, 변비, 두통 등의 부작용이 나타날 수 있고 약간의 opioid 유사효과가 있기 때문에 의존성의 위험이 항존하므로, 골관절염의 일차적인 약제보다는 acetaminophen이나 NSAID에 충분한 진통효과를 못보는 환자에서 시도해 볼 수 있을 것이다.

더욱 강력한 진통제로서 opioid 계열의 진통제를 사용할 수 있는데, codein과 oxycodon (OxyContin) 등은 다른 약제에 반응하지 않는 심한 통증 환자에서 사용해 볼 수 있다. 이들은 3개월 이상 장기간 사용했을 때에도 안전하고 효과적이라고 보고되었다<sup>10)</sup>. 약물남용이나 의존성의 문제는 opioid 약제를 복용하는 환자에게 중요한 문제가 될 수 있으나, 골관절염 환자에서 내약력이나 의존성의 문제는 큰 문제가 되지 않았다. 따라서 골관절염 환자 중 통상의 NSAID나 약한 진통제로서 효과를 보지 못하는 환자에서 적용해 볼 수 있을 것이다.

## 2. 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID)

NSAID는 골관절염 치료에 널리 쓰이고 있다. 저용량에서는 NSAID는 효과적인 진통제이며, 고용량에서는 항염증 효과를 갖고 있다. 저용량에서는 말초 통증수용체에 대한 prostaglandin의 감각을 방해하므로 진통효과를 갖고, 고용량에서는 prostaglandin 생성과 leukotriene 기능 억제, 림프구 기능 억제, superoxide 생성 억제 등의 기전을 통해 항염증 효과를 나타낸다. NSAID는 arachidonic acid로부터 prostaglandin의 형성하는 효소인 cyclooxygenase(COX), 특히 COX-1의 생성을 저해한다. Prostaglandin은 발적, 혈관팽창, 통증 등을 유발하므로 염증을 매개한다. 아스피린(aspirin, acetylsalicylic acid)은 비가역적으로 COX를 아세틸화하여, 혈소판 또는 세포의 생애동안 prostaglandin 생성을 영구적으로 방해한다. 그외의 NSAID는 COX의 활성화부위에 가역적으로 결합하여 그 활동을 방해한다.

1990년대 초에 COX에 다른 형태가 있음을 알게 되었다. COX-1은 정상세포의 기능시 발현되는 'constitutive form'이고, COX-2가 염증시 발현되는 'inducible form'임을 알게 되었다. COX-1은 정상 세포기능을 조절하는 prostaglandin을 합성하는 housekeeping의 역할을 하는데, 즉 위장관의 세포방어, 혈관계의 항상성유지, 신기능

유지 등 정상 생리학적 기능에 중요한 역할을 한다. 반면, COX-2는 활동성 염증이 일어나기 전까지는 정상조직에 거의 존재하지 않는데, 이 효소의 억제제 전통적인 NSAID가 갖는 항염증효과가 나타나는 기전이다. 다른 항염증제인 glucocorticoid도 유사한 기전으로 COX-2 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다.

골관절염에서 NSAID가 질병의 진행을 조절한다는 생각은 1983년 Annefeld 등이 NSAID가 세포의 기질 생산의 자극 또는 억제를 통해 연골세포 재생에 영향을 줄 수 있다고 소개하면서 발표되었다<sup>11)</sup>. 그들은 생체의 실험에서 몇몇 NSAID가 연골세포내의 미세구조 변화를 자극함으로써 연골세포보호적(chondroprotective) 효과를 갖는다고 보고하였다. NSAID는 여러 실험에서 연골세포의 대사에 영향을 주는 것이 보고되었는데, tiaprofenic acid가 골관절염환자의 연골이식편에서 proteoglycan의 생성을 증가시키는 것으로 보고되었다<sup>12)</sup>. Aspirin, fenoprofen, ibuprofen 등은 정상 관절내 연골편에서 proteoglycan 합성을 억제하나, indomethacin, sulindac 등은 그렇지 않다고 보고되었다<sup>13)</sup>. 그러나, 이같은 연구결과의 임상적 중요성은 아직 잘 모르며, 연골 이식편에서 나타난 현상은 주의깊게 해석되어야 하는데, 생체외에서 연구결과는 활동성 관절내의 기계적 자극이나 연골세포와 세포외 기질과의 연관관계 등을 설명할 수 없으며, 또한 연골세포 대사에 매우 뚜렷한 다양성이 존재하기 때문이다. 현재까지 어떤 임상연구도 NSAID가 관절의 연골을 보호하고 질병의 악화를 늦추게 한다는 보고는 없다. 골관절염에서 NSAID의 연골에 대한 보호효과를 증명하려면 초기 관절염 환자를 대상으로 한 10년 이상의 추적 연구가 필요할 것이다.

골관절염의 치료에 어떤 NSAID가 가장 좋은지 결정하는 것은 쉬운 일이 아니다. 환자의 반응은 통증 경감 이외의 인자들에 의해 영향받으며, 예측하기 어렵기 때문이다. 그러므로, NSAID를 선택할 때는 가장 부작용이 적은 약제를 신중하게 고르는 것이 중요하다. 만약 환자가 기존의 질병을 앓고 있거나, 고령일 경우에는 반감기가 짧은 NSAID (4~6시간)를 선택하여 주의 깊게 그 부작용을 관찰하는 것이 좋다. 고령층에서는 간의 대사능력, 혈류, 신장의 사구체 투과율, 체질량 등의 감소가 있다.

NSAID는 일반적으로 사용되는 약제들과 상호작용이 있는데, 가장 흔하고 잠재적으로 위험한 것은 비선택적

NSAID (non-selective NSAID, 전통적인 NSAID)와 warfarin과의 상호반응이다. NSAID는 warfarin이 혈중 단백질에 결합하는 것을 막아 free warfarin을 증가시킴으로 prothrombin time을 증가시키고, 출혈의 위험성을 높인다. 또한 중요한 것은 NSAID가 위장관의 점막에 무증상의 상해를 주고 출혈을 초래할 수 있다는 것이다. 이는 NSAID의 thromboxane 생성억제와 혈소판의 응집력 감소와 더불어 위장관계의 출혈에 대한 위험인자가 된다. COX-2 선택적 억제제에 대해서는 아직 결론은 나지 않았지만, celecoxib 투여군에서 celecoxib가 혈소판 응집능에 변화를 주지않고 prothrombin time에 영향을 주지 않음이 보고되었다<sup>14, 15)</sup>.

골관절염 치료시 골관절염의 통증을 생리학적 반응으로 이해하고 염두에 두는 것이 중요하다. 만약 치료제의 진통효과가 매우 효과적이라면, 통증이 없으므로 그 관절을 과다 사용(overuse)하여 관절에 상해를 줄 수 있는데 이를 analgesic arthropathy라 한다. 그러므로, 치료자와 환자의 목표가 관절통을 감소하고 환자의 상태를 호전시키는 것이라면 관절의 과다 사용과 관절의 변성을 피해야 함을 생각해야 한다.

NSAID는 분자구조에 의해 분류된다. 반감기는 분자구조와 연관이 없는데, 긴 반감기를 갖는 것으로는 naproxen, phenylbutazone, sulindac, diflunisal, piroxicam, nabumetone 등이 있다. 반감기는 12시간에서 38시간까지 다양한데, 혈중과 활액 사이의 평형을 이루는데 많은 시간이 걸린다. 짧은 반감기를 갖는 것으로는 indomethacin, ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, tolmetin, meclufenamate, diclofenac, etodolac, flurbiprofen, ketorolac 등이 있다. 반감기는 1시간에서 8시간으로 노인이나 기존 질환이 있는 환자에서 NSAID에 의한 독성을 염려할 때 이들 약제가 추천된다.

모든 NSAID는 간에서 hydroxylation, carboxylation, glucuronidation 등에 의해 대사되어 소변으로 배출된다. 신부전이 있는 환자에서는 비활성화된 대사산물이 재합성되거나 활성화 산물로 변환되기도 한다. 95%이상의 NSAID가 혈장 알부민과 결합하므로 이 단백질결합을 감소시키는 의학적 상태나 약제에 의해 free drug에 의한 독성이 증가될 수도 있다. 전구 약제(pro-drug)인 sulindac이나 nabumetone 등은 흡수된 후 활성형으로 변환되므로, 위장관계 독성의 일부를 피할 수 있는 장점이 있으므로 위장관계 부작용이 있는 환자에서 유용할 수 있다.

### 1) 위장관 부작용

NSAID의 위장관 부작용은 임상적으로 가장 중요한 부작용인데, 위염, 식도염, 위점막 미란, 궤양, 위장관 천공, 위장관 출혈, 장관 운동성 장애, 장천공, 위십이지장 출혈 등의 증세를 포함한다. NSAID는 내인성 prostaglandin을 고갈시키고, mucus-bicarbonate 장막을 감소시키며, 상피세포층을 붕괴시키며, 상피세포의 표면 협수성을 감소시키며, 점막 혈류를 감소시킴으로 부작용이 일어난다. 위장관 독성의 중요 위험인자는 연령, 장애의 정도, NSAID 유발성 궤양의 과거력, 항궤양 약제의 사용력, NSAID 용량, glucocorticoid의 병용투여 등이다<sup>16)</sup>. NSAID를 사용중인 환자에 대한 효과적인 항궤양 치료는 prostaglandin E1 analogue인 misoprostol (Cytotec)과 proton pump inhibitor인 omeprazole 등이 효과가 있다<sup>17, 18)</sup>.

### 2) 신장 부작용

Prostacyclin과 prostaglandin 등은 신장의 혈류 유지에 관여한다. 따라서, NSAID는 사구체의 여과율을 감소시켜 신기능의 저하를 일으킬 수 있다. 신독성의 위험이 높은 환자는 과거 신기능의 장애가 있었던 사람, 당뇨, 고혈압, 동맥경화, 신부전, 탈수, 저알부민혈증을 갖고 있는 환자들이다. NSAID에 의한 간질성 신염과 단백뇨는 흔하지 않다. 일부의 연구자는 sulindac이 다른 NSAID에 비해 신기능에 영향을 미치지 않는다고 보고하였지만<sup>19)</sup>, 많은 연구자들은 sulindac이 신독성의 위험을 낮추지 않는다고 결론을 내리고 있다.

### 3) 간 부작용

간기능 이상이 NSAID를 사용하며 일어날 수도 있으나, 일반적으로 경도 또는 중등도의 약제 유발성 간염이고, 약제를 끊으면 가역적으로 회복된다. 아주 드물게 간 기능부전이 와서 고빌리루빈혈증과 간괴사가 보고된 바 있다. 연구에 의하면 SGOT의 상승은 baseline SGOT 값, 골관절환자에서 diclofenac 사용, 류마티스관절염 환자에서 aspirin 사용, 치료의 기간, 약물용량과 연관이 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>20)</sup>. 그러나, 대부분의 SGOT 상승은 미미하고 임상적인 간염과는 연관이 없다. Phenylbutazone은 치명적인 간염을 일으킬 수 있으므로 일반적인 사용은 추천되지 않는다.

### 4) 그외 부작용

NSAID는 피부발진, 두드러기, 광과민성, 수포, 혈관염, 탈락성 피부염, Stevens-Johnson 증후군, toxic epidermal necrolysis를 일으키기도 한다. 만일 알레르기 반응이 나타난다면, 약제를 반드시 사용 중지해야 한다. 두드러기, 후두부종, 기관지경축, 혈관부종, 아나필락시스 등이 비용종, 천식, 혈관운동성 비염의 환자에서 일어날 수 있다. 이런 상황에서는 aspirin과 모든 NSAID를 피해야 한다.

드물게, 혈액계 이상이 보고되기도 한다. 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 중성구감소증, 무과립증, 혈소판감소증이 보고된바 있다. Aspirin과 NSAID는 thromboxane A2의 합성을 막기 때문에 출혈성 경향이 있다. Aspirin은 비가역적으로 혈소판과 결합하여 COX를 비활성시키기 때문에 적어도 수술 10일전에는 끊어주어야 하며, NSAID는 가역적으로 결합하기 때문에 반감기 적어도 4~5배 전에는 끊어주어야 한다.

### 3. 선택적 COX-2 저해제

선택적 COX-2 저해제는 전통적 비선택적 NSAID와 동일한 항염증효과와 진통효과를 가지면서 훨씬 적은 위장관계 부작용을 갖고 혈소판 응집에 영향을 미치지 않는 약제이다. Celecoxib, rofecoxib, meloxicam 등이 현재 골관절염 환자에서 사용되고 있다. COX-2 저해제가 신장과 간에 미치는 영향은 아직 명확히 밝혀지지 않았다.

골관절염은 중년 또는 노년의 질병이다. 그동안 NSAID의 효과와 안전성을 검증하기 위한 임상연구들의 대상군의 연령은 70세이상을 포함하지 않았기에 고위험군인 골관절염 연령군에서 약물의 안전성과 효능에 관한 연구결과가 부족하다. 고연령군에서 NSAID의 사용은 위험성을 안고 있기에 최근 선택적 COX-2 저해제 사용이 제안되고 있다. 그 임상적 근거에 대한 연구들이 진행되고 있다. Truitt 등은 80세 이상의 골관절염 환자를 대상으로 rofecoxib, nabumetone, 위약의 효능과 부작용을 비교하였다<sup>21)</sup>. 두 항염증제는 동등하게 위약에 비해 유의한 효과를 보였다. 그러나, 연구기간이 6주로 짧아 위장관계 부작용이나 cardiorenal risk를 평가하는 데는 효과적이지 않았다. 768명의 70세이상의 환자를 대상으로 celecoxib, naproxen, 위약의 비교연구가 있었는데, celecoxib와 naproxen이 유의하게 환자의 기능과 삶

의 질을 호전시켰고, naproxen 군에서 위장관의 부작용이 위약이나 celecoxib 200mg/day 군에 비해 유의하게 높았다<sup>22)</sup>.

골관절염의 약물치료에서 안전성은 매우 중대한 문제이다. 미국에서 항염증치료제에 의한 사망은 미국내 15 번째 사망요인이다<sup>23)</sup>. NSAID에 의한 위장관계 문제는 잘 알려져 있으나, cardiorenal problem 또한 고령의 환자에서 중요한 이환상태와 사망의 원인이다. 따라서, 안전성의 측면에서 볼 때 일차적 약물사용의 추천은 골관절염 환자에서 NSAID를 사용하기전에 acetaminophen을 사용하는 것이다. 왜냐하면 많은 환자에서 acetaminophen의 투여로 효과를 볼 수 있기 때문이다. 최근 영국의 National Institute for Clinical Excellence (NICE)에서는 COX-II의 사용에 대한 명쾌한 지침을 제시하였다<sup>24)</sup>. COX-II와 전통적인 NSAID 사이에 효능면에 차이가 없다면, 심각한 부작용을 피하는 것이 어느 약을 선택할 때 가장 중요한 요인이 된다. 따라서, 고위험군에 있는 골관절염 환자는 선택적 COX-II 약제로 바꿀 것이 추천되어 진다. 고 위험군은 65세이상의 고령, 위십이지장 궤양, 천공, 출혈 등의 과거력이 있는 환자, 스테로이드나 항응고제를 병용하는 환자, 심각한 comorbidity를 갖는 사람, 그리고 전통적 NSAID의 최대용량을 장기간 사용하는 경우 등으로 정의하였다.

Whelton 등은<sup>25)</sup> 새로운 COX-II 저해제인 celecoxib와 rofecoxib의 혈압과 cardiorenal 효과를 보기 위해 고혈압약제를 복용중인 65세이상의 환자를 대상으로 6주간의 연구를 수행하였는데, 임상적으로 중요한 혈압의 상승은 rofecoxib를 복용하고 있는 환자의 17%에서 celecoxib를 사용하는 환자의 11%에서 나타났고, 부종은 약 10% 정도의 환자에서 나타났다.

COX-II 사용에 있어 특기할 만한 보고는 오랫동안 전통적인 항염증제와 misoprostol를 복용하며 잘 지내던 고령의 환자에서 rofecoxib로 약을 바꾸고 나서 심각한 상부 위장관 출혈이 있었고<sup>26)</sup>, meloxicam을 사용하던 환자에서 허혈성 장염에 의한 혈성 설사가 있었다는 보고가 있다<sup>27)</sup>.

#### 4. 관절강내 스테로이드 주사

전신적인 스테로이드 치료는 골관절염에 추천되지 않는다. 반면 골관절염에서 염증의 증거가 있을 때 관절강내 glucocorticoid 주사는 효과가 있는 치료법이다. 하지

만, 효과는 한시적이며, 일년에 같은 관절에 3번 이상은 추천되지 않는다. 관절강내 스테로이드 주사는 연골의 변성에 관여하는 interleukin-1과 protease 효소를 줄이는 효과를 갖는다고 알려져 있다. 주사후 부하를 지탱하는 관절의 경우에는 휴식이 필요하다. 같은 관절에 재차 주사하면 시간이 지남에 따라 효과가 떨어지는데, 그 이유는 아직 잘 모른다.

#### 5. 관절강내 점성보충 (viscosupplementation)

Hyaluronic acid, 즉 hyaluronan은 활액의 non-sulfated glycosaminoglycan의 주요한 성분이다. 1970년 대부터 경주용 말의 관절에 사용되었기도 했던 약제이다. 이 물질은 점액성이 있으나, 반감기가 48시간 이내이므로 관절강내 윤활액으로 작용하는 것은 아니다. 아마도 국소적인 항염증 효과 또는 연골 그리고 활막의 대사를 자극하는 효과가 있는 것으로 생각된다. Hyaluronan에 의한 통증의 감소는 아직 잘 이해되지 않는다. 고분자량의 hyaluronan (1.910<sup>6</sup> d)은 중성구의 화학주성을 억제하고, 활막세포 주위의 세포외기질에 침착되고 생합성을 자극하여 연골의 점성과 탄성을 개선한다고 알려져 있다<sup>28)</sup>. Hyaluronan는 매주 한번씩 관절강내에 주사하는데, 3주에서 5주까지 주사한다. 대조약에 비해 효과가 있음이 입증되었고, 특히 60세이상의 환자와 Lequesne index 10이상의 심한 증상을 호소한 환자에서 효과가 더 현저했음이 보고된 바 있다<sup>29)</sup>. 한 임상연구에서는 80%의 환자가 효과가 있고, 평균 반응 지속기간을 8.2개월로 보고하였다<sup>30)</sup>. 2.7% 정도의 환자에서 주사부위에 국소반응이 있었지만 전신반응은 없었다. 국내에서도 이 등에 의해 sodium hyaluronate (Hyruan)의 임상적 효과와 부작용에 대한 연구가 보고되었다<sup>31)</sup>. 5회 주사한 후 12주까지 관찰하였는데, VAS와 Lequesne' index, 관절의 압통과 종창이 첫 주부터 연구기간 종료까지 유의하게 호전되었다. VAS는 69%의 환자에서 20%이상 호전을 보였고, 관절염이 진행된 Kellgren stage III의 환자에서도 stage I, II환자들만큼 VAS나 Lequesne's index가 유의하게 호전되는 것을 관찰할 수 있었으며, 유병기간이 5년이상인 경우는 그 이하인 경우보다 반응이 늦게 나타났으나 효과면에서는 큰 차이가 없었다.

#### 6. Chondroitin and glucosamine supplement

Glucosamine과 chondroitin sulphate 경구용 제제는 골관절염 치료제로 약국과 건강식품 판매점에서도 구할 수 있을만큼 일반인에게 널리 알려진 각광받는 약제로, 이들이 관절내 연골의 기본 구성요소라는 단순한 설명만으로 판매되고 있다. 이 약제가 관절염이 있는 관절연골을 다시 채울 것이라는 가설을 주장하지만, 현재까지 이 약제를 통한 연구는 수가 적고, 적은 환자과 연구 기간이 짧아 그 결과 해석은 좀 더 신중해야 할 것으로 사료된다. 그러나, 놀랍게도 meta-analysis 연구상 증세호전의 효과가 있는 것이 보고되었다<sup>32, 33</sup>. 효과에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있다. 이 약제는 매력은 부작용이 적은 점이다. Glucosamine이 골관절염 증세를 호전시키는 것은 NSAID와는 달리 prostaglandin 억제제를 통한 것이 아닌 것으로 생각되며 훨씬 미묘한 것으로 생각된다. Glucosamine이 질병의 경과를 변경할 수 있다는 보고가 있는데, 1500mg의 glucosamine을 3년간 복용했을 때 무릎관절의 내측 관절강의 거리가 위약군에서는 유의하게 감소되는데 비해 관절강이 좁아지지 않는 것이 보고되었다<sup>34</sup>.

#### 7. 그의 골관절염의 경과를 조절할 수 있을 것으로 기대되는 약제

최근 골관절염의 기초연구가 활발해지면서 골관절염의 질병 경과를 막는 치료약제에 대한 관심이 높아지고 있다. 이중 최근 가장 관심을 끄는 약제는 diacerein과 doxycyclin이다. Diacerein은 interleukin과 metalloproteinase의 생산과 활성을 억제하는 효과가 있음이 보고되었고, 고관절의 골관절염 환자에서 관절강이 좁아지는 것을 예방하는 효과가 있음이 보고되었다<sup>35</sup>. Doxycycline이 인간과 동물에서 관절내 연골의 파손을 줄인다고 보고되며, 특히 연골파손에 중요한 역할을 하는 metalloproteinase 효소를 봉쇄하는 효과가 있음이 알려지면서 주목을 받고 있다<sup>36</sup>. 현재 임상연구가 진행 중에 있다.

#### 결 론

골관절염의 치료는 정확하고 적절한 진단에서 출발한다. 진단이 내려지면 비약물적 치료와 약물치료를 시작하는데, 치료는 비약물적인 휴식, 물리치료, 작업치료에서부터 시작된다. 약물치료는 환자의 관절염 상태에 따라 경구 또는 국소적 진통제, 관절강내 스테로이드 치료,

관절강내 hyaluronic acid 주사, 비스테로이드성 항염증제 (NSAID) 등을 고려한다. 중요한 점은 환자의 관절염이 염증성인지 비염증성(기계적)인지 판단하여, 주로 진통제를 사용할 지 아니면 NSAID나 COX-2같은 항염증제, 또는 관절강내 스테로이드로 치료할 지 잘 판단하여야 한다. 특히 고령이나 기저질환이 있는 환자에서 NSAID사용에 유의해야 하며, COX-2 저하제 사용의 적응증에 대해 잘 알고 있어야 한다. 본 소고에서는 현재 골관절염 환자에서 사용되는 여러 내과계 약물을 소개하였다. 그 약물의 적응증과 효능, 그리고 부작용을 잘 알고 치료에 응용한다면 골관절염 환자에게 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

#### REFERENCES

- 1) Ratiner B, Gramas DA, Lane NE. *Osteoarthritis*. In Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, eds. *Treatment of the Rheumatic diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. p.461-86, Philadelphia, WB Saunders, 2001
- 2) Lorig KR, Mazonson PD, Holman HR. *Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care costs*. *Arthritis Rheum* 36:439-46, 1993
- 3) Altman R, Abea A, Holmburg CE, et al. *Capsaicin cream 0.025% as monotherapy for osteoarthritis: A double blind study*. *Semin Arthritis Rheum* 23(suppl 3):25-33, 1994
- 4) McCarthy GM, McCarty DJ. *Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands*. *J Rheumatol* 19:604-7, 1992
- 5) 유빈, 최승원, 이무송, 문희범. 슬관절 골관절염 환자에게서 Ketoprofen 플라스타(Ketotop) 효과에 관한 연구; *Double-blind placebo-controlled randomized study*. *대한류마티스학회지* 3:70-5, 1996
- 6) Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. *Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, and analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee*. *N Engl J Med* 325:87-91, 1991
- 7) Williams HJ, Ward JR, Egger JH, et al. *Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee*. *Arthritis Rheum* 36:1196-1206, 1993
- 8) 이상헌, 김성일, 류완희 등. 슬관절 골관절염 환자에서 Tylenol-ER(extended relief)과 naproxen의 치료 효과 및 위장관 부작용 비교: 다기관 임상연구. *대한 류마티스학회지* 5:211-20, 1998

- 9) Schnitzer TJ. *Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain. Am J Med 27:105(1B):45S-52S, 1998*
- 10) Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. *Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. Arthritis Rheum 41:1603-12, 1998*
- 11) Annefeld M. *The chondrocyte-The living element of articular cartilage. In Annefeld M, ed. Articular Cartilage and Osteoarthritis. p.30, Bern, Hans Huber, 1983*
- 12) Muir H, Carney SL, Hall LG. *Effects of tiaprofenic acid and other NSAIDs on proteoglyca metabolism in articular cartilage explants. Drugs 35(suppl 1):15-23, 1988*
- 13) Doherty M. *Chondroprotection by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis 48:619-21, 1989*
- 14) Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. *Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: Efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. Arthritis Rheum 41:1591-1602, 1998*
- 15) Karim A, Tolbert D, Piergies A, et al. *Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, lacks significant drug-drug interactions with methotrexate or warfarin. Arthritis Rheum 41(9, suppl):S315, 1998*
- 16) Fries JF. *NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol 28(Suppl):6-10, 1991*
- 17) Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. *Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. Ann Intern Med 119:257-62, 1993*
- 18) Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, et al. *Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicenter study. Scand J Gastroenterol 31:753-8, 1996*
- 19) Sedor JR, Williams SL. *Effects of sulindac and indomethacin on renal prostaglandin synthesis. Clin Pharmacol Ther 36:85-91, 1984*
- 20) Furst DF, Anderson W. *Differential effects of diclofenac and aspirin on serum glutamic oxaloacetic transaminase elevations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 36:804-10, 1993*
- 21) Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH Jr, et al. *Phase III Rofecoxib Geriatric Study Group. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. Aging Clin Exp Res 13:112-21, 2001*
- 22) Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, et al. *Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritis patients treated with celecoxib. J Gerontology Series A-Biological Sciences Med Sci 56:M167-75, 2001*
- 23) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 340:1888-99, 1999*
- 24) NICE, Health Technology Appraisal Guidance on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors. No. 27. 2001
- 25) Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. *Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Therapeutics 8:85-95, 2001*
- 26) Caroli A, Monica F. *Severe upper gastrointestinal bleeding during treatment with rofecoxib for osteoarthritis. Am J Gastroenterol 96:1663-5, 2001*
- 27) Garcia B, Ramaholimihaso F, Diebold MD, et al. *Ischemic colitis in a patient taking meloxicam. Lancet 357(9257):690, 2001*
- 28) Balazs EA, Denlinger JL. *Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol Suppl 39:3-9, 1993*
- 29) Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al. *Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized, double blind, placebo controlled multicenter trial. Hyaluronan Multicenter Trial Group. Ann Rheum Dis 55:424-31, 1996*
- 30) Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA. *Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 23:1579-88, 1996*
- 31) 이신석, 주영실, 김완옥 등. 슬관절 골관절염 환자에서 Hyruan (sodium hyaluronate)의 유효성 및 안정성 평가. 대한 류마티스학회지 6:53-61, 1999
- 32) McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al. *Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis. JAMA 283:1469-75, 2000*
- 33) Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, et al. *A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 27:205-11, 2000*
- 34) Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. *Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled*

- clinical trial. Lancet 357(9252):251-6, 2001*
- 35) Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. *Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. Arthritis Rheum 44:2539-47, 2001*
- 36) Cole AA, Chubinskaya S, Luchene LJ, et al. *Doxycycline disrupts chondrocyte differentiation and inhibits cartilage matrix degradation. Arthritis Rheum 37:1727-34, 1994*
-